

Título de la Tesis:

“SÍNDROME DE INTESTINO CORTO EN LA POBLACIÓN INFANTIL:
PRONÓSTICO Y RESULTADOS”

Doctorando: ANA ISABEL RUIZ DIAZ

RESUMEN

El Síndrome de Intestino Corto (SIC) es el cuadro clínico de malabsorción intestinal que aparece como consecuencia de una resección intestinal extensa.

El objetivo de la investigación es conocer la evolución clínica de los niños con SIC en España e identificar los factores asociados al proceso de Adaptación Intestinal.

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo que incluye todos los pacientes diagnosticados de SIC en el Hospital Infantil La Paz (Madrid, España) (año 1990-2006) (n = 85).

El estudio muestra que la tasa de Adaptación Intestinal en niños con SIC es alta (64%), con una tasa de supervivencia global cifrada en un 71%. Los factores predictivos de evolución del paciente con SIC hacia la Adaptación Intestinal y asociados a una mayor tasa de supervivencia son: mayor longitud de intestino residual; inicio precoz de la nutrición enteral; mayor proporción de calorías vía enteral vs. vía parenteral inicialmente, y la ausencia de hepatopatía.

SUMMARY

The Short Bowel Syndrome (SBS) is defined as an inadequate absorption of nutrients that appears as a result of extensive bowel resection.

The objective of this research is to monitor the clinical development of children with SBS in Spain and identify factors associated with the process of Intestinal Adaptation.

It has been performed a retrospective review over patients diagnosed with SBS at Hospital Infantil La Paz (Madrid, Spain) (year 1990- 2006) (n = 85).

The study shows that the rate of Intestinal Adaptation in children with SBS is high (64%), with an overall survival rate of 71%. The predictors factors in the evolution of the patient with SBS to Intestinal Adaptation and factors associated with a higher rate of survival are: greater length of intestine residuals; early initiation of enteral nutrition; higher proportion of calories through enteral nutrition, and the absence of liver disease.



Facultad de Medicina

Año 2007

SINDROME DE INTESTINO CORTO
EN LA POBLACIÓN INFANTIL:
PRONÓSTICO Y RESULTADOS

TESIS DOCTORAL

Presentada por

ANA ISABEL RUIZ DÍAZ

Director Prof.

GERARDO PRIETO BOZANO

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que de una forma u
otra han colaborado en el desarrollo de este trabajo

A mi familia, mi tesoro máspreciado

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	2
II. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO	5
1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO (SIC)	5
1.1. Concepto de Fracaso Intestinal	5
1.2. Concepto de Adaptación Intestinal	8
2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL SIC	9
3. FISIOPATOLOGÍA DEL SIC	14
3.1. Funciones del tracto gastrointestinal	14
3.2. Resección intestinal	18
3.2.1. Clasificación del SIC	19
3.2.2. Consecuencias fisiopatológicas	20
3.3. Adaptación Intestinal (AI)	26
3.3.1. Fases de la AI	26
3.3.2. Mecanismo de la AI	27
3.3.2.1. Adaptación Estructural	28
3.3.2.2. Adaptación Funcional	28
4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SIC	30
4.1. Nutrición Parenteral	31
4.2. Trasplante intestinal	33
5. ETIOLOGÍA DEL SIC	35
5.1. Etiología prenatal	36
5.2. Etiología neonatal	38
5.3. Etiología postnatal	39
5.3. Incidencia de las patologías origen del SIC	40
6. CLÍNICA DEL SIC	43
6.1. Diarrea	44
6.2. Alteraciones hidroelectrolíticas	45
6.3. Deficiencias nutricionales específicas	45
7. TRATAMIENTO DEL SIC	48
7.1. Unidades de Rehabilitación Intestinal	48
7.2. Soporte nutricional	53
7.2.1. Nutrientes	53
7.2.1.1. Macronutrientes	53
7.2.1.2. Micronutrientes	57
7.2.2. Nutrición Parenteral	60
7.2.3. Nutrición Enteral	63
7.2.4. Estadios nutricionales	67

7.3. Factores favorecedores de la Adaptación Intestinal	71
7.3.1. Adaptación y nutrientes intraluminales	71
7.3.1.1. Mecanismo de acción	72
7.3.1.2. Nutrientes específicos	73
7.3.2. Adaptación y hormonas	77
7.3.3. Adaptación y otros factores estimulantes	82
7.4. Tratamiento Médico	84
7.4.1. Diarrea secretora	84
7.4.2. Alteraciones hidroelectrolíticas y de minerales	86
7.5. Cirugía	87
7.5.1. Cirugía precoz	88
7.5.2. Cirugía en el periodo subagudo	88
7.5.3. Cirugía tardía	88
7.5.3.1. Técnicas quirúrgicas para enlentecer el tránsito intestinal	90
7.5.3.2. Técnicas quirúrgicas destinadas a hacer más eficaz el peristaltismo intestinal	92
7.5.3.3. Técnicas quirúrgicas para incrementar la superficie de mucosa absortiva	96
7.5.3.4. Medicina regenerativa	97
7.6. Trasplante intestinal	99
7.6.1. Indicaciones y contraindicaciones	100
7.6.2. Técnicas quirúrgicas	103
7.6.3. Tratamiento postrasplante	106
7.6.4. Complicaciones postrasplante	109
7.6.4.1. Complicaciones inmunológicas	109
7.6.4.2. Infecciones	113
7.6.4.3. Otras complicaciones	113
2. COMPLICACIONES CRÓNICAS	115
8.1. Hepatopatía	115
8.1.1. Etiopatogenia	116
8.1.2. Diagnóstico	120
8.1.2.1. Síndromes clínicos	122
8.1.3. Prevención y tratamiento	124
8.2. Sobrecrecimiento bacteriano	127
8.2.1. Fisiopatología	128
8.2.2. Diagnóstico	129
8.2.3. Tratamiento	130
8.3. Complicaciones secundarias a catéter venoso central	133
8.3.1. Tipo mecánico	133
8.3.2. Tipo infeccioso	134
8.3.3. Pérdida accesos venosos profundos	135

8.4. Enfermedad péptica	135
8.5. Nefrolitiasis.....	136
8.6. Acidosis D-Láctica	137
3. PRONÓSTICO	139
9.1. Factores pronósticos.....	139
9.2. Factores que interfieren con la Adaptación Intestinal.....	145
4. SUPERVIVENCIA.....	147
10.1 Mortalidad pretrasplante	148
5. RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL.....	151
11.1. Supervivencia tras el TI	152
6. NUEVAS PERSPECTIVAS DEL SIC.....	157
12.1. Investigación básica y aplicada.....	157
12.1.1. Epidemiología e historia natural del SIC y Fracaso Intestinal	157
12.1.2. Investigación sobre el Fracaso Intestinal.....	158
12.1.3. Investigación sobre el Trasplante Intestinal	158
12.2. Intervención sanitaria	159
12.2.1. Disminuir la incidencia y complicaciones del Fracaso Intestinal.....	160
12.2.2. Reducir el impacto económico del Fracaso Intestinal	161
12.2.3. Reducir el impacto económico del Trasplante Intestinal.....	162
12.3. Educación y formación	163
III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	165
IV. PACIENTES Y MÉTODOS	167
1. PACIENTES. PERIODO DE ESTUDIO. POBLACIÓN.....	167
2. MÉTODOS.....	167
2.1. Variables cuantitativas	167
2.2. Variables cualitativas.....	169
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	172
V. RESULTADOS	175
A. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	175
1. EPIDEMIOLOGÍA	175
2. ETIOLOGÍA.....	178
3. CIRUGÍA	180
3.1 Clasificación del SIC	180
3.2 Tipo de cirugía.....	181
4. TRATAMIENTO	184
4.1. Nutrición.....	184
4.1.1. Nutrición Parenteral	184
4.1.2. Nutrición Enteral.....	187
4.1.3. Aportes calóricos en el periodo postoperatorio	188
4.2. Técnicas quirúrgicas	189

4.3. Trasplante intestinal.....	190
4.3.1. Lista de espera del TI.....	190
4.3.2. Características del Trasplante.....	192
4.3.3. Evolución postrasplante.....	197
4.3.3.1. Adaptación Intestinal.....	197
4.3.3.2. Complicaciones postrasplante.....	198
5. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON SIC.....	201
5.1. Valoración nutricional.....	201
5.2. Valoración analítica.....	202
6. COMPLICACIONES.....	206
6.1. Hepatopatía.....	206
6.2. Infecciones.....	208
7. ADAPTACIÓN INTESTINAL vs. FRACASO INTESTINAL.....	208
8. SUPERVIVENCIA.....	212
8.1. Supervivencia tras el trasplante.....	214
B. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	216
1. ETIOLOGÍA.....	216
1.1. Variables cuantitativas.....	216
1.2. Variables cualitativas.....	219
2. CIRUGÍA.....	221
2.1. Juicio clínico: I. corto / I. Extremo.....	221
2.1.1. Variables cuantitativas.....	221
2.1.2. Variables cualitativas.....	224
2.2. Juicio clínico: I. corto / I. Muy corto / I. Ultracorto.....	228
2.2.1. Variables cuantitativas.....	228
2.2.2. Variables cualitativas.....	228
3. TRASPLANTE.....	230
3.1. Variables cuantitativas.....	230
3.2. Variables cualitativas.....	232
4. COMPLICACIONES.....	234
4.1. Hepatopatía.....	234
4.1.1. Variables cuantitativas.....	234
4.1.2. Variables cualitativas.....	237
4.2. Infecciones.....	240
5. ADAPTACIÓN INTESTINAL.....	240
5.1. Variables cuantitativas.....	240
5.2. Variables cualitativas.....	243
6. SUPERVIVENCIA.....	248
6.1. Variables cuantitativas.....	248
6.2. Variables cualitativas.....	250

C. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	254
1. ETIOLOGÍA DEL SIC	254
2. TRASPLANTE.....	254
3. HEPATOPATÍA.....	255
4. ADAPTACIÓN INTESTINAL VS. FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	255
5. SUPERVIVENCIA VS. MORTALIDAD	256
D. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	257
1. ETIOLOGÍA DEL SIC	257
2. CIRUGÍA.....	258
3. TRASPLANTE.....	259
4. HEPATOPATÍA.....	262
5. ADAPTACIÓN INTESTINAL	263
VI. DISCUSIÓN	265
1. EPIDEMIOLOGÍA	265
2. ETIOLOGÍA	267
3. CIRUGÍA	269
4. TRATAMIENTO	271
4.1. Soporte nutricional.....	272
4.2. Trasplante intestinal	273
5. HEPATOPATÍA	277
6. ADAPTACIÓN INTESTINAL	279
6.1. Factores asociados a la Adaptación Intestinal en el SIC	281
6.2. Otros factores analizados	282
7. SUPERVIVENCIA	283
8. PROPUESTA DE ACCIONES	289
VII. CONCLUSIONES	292
VIII. BIBLIOGRAFIA	295
IX. ANEXO	339
1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	339
2. ÍNDICE DE TABLAS.....	341
3. ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	345
4. ÍNDICE DE FIGURAS	346

I. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Intestino Corto es el cuadro clínico de malabsorción intestinal que aparece como consecuencia de una resección intestinal extensa. En la infancia, patologías de origen congénito o adquirido pueden desencadenar esta patología, destacando la enterocolitis necrotizante como la más frecuente ¹. La clínica predominante consiste en la aparición de diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas y retraso ponderoestatural ². Entre las complicaciones descritas están el desarrollo de disfunción hepática, sobrecrecimiento bacteriano y colelitiasis ³.

Tras la resección quirúrgica, el intestino remanente sufre un proceso progresivo de adaptación, tanto a nivel funcional como estructural, con el objetivo de aumentar la absorción intestinal de nutrientes. El grado de adaptación está determinado por factores como la longitud y localización del segmento resecado, el estado del intestino remanente y la edad del paciente ⁴.

El tratamiento del Síndrome de Intestino Corto es enormemente complejo y se basa principalmente en el soporte nutricional individualizado junto a la aplicación, en casos seleccionados, de técnicas quirúrgicas de reconstrucción autóloga del intestino para mejorar el proceso de Adaptación Intestinal ⁵. El trasplante intestinal se ha consolidado en los últimos años como una opción terapéutica válida en algunos enfermos. Por otra parte, aunque su aplicación en la práctica por ahora es limitada, se están realizando estudios con el objetivo de conocer si la administración de factores tróficos intestinales puede ser beneficiosa ⁴.

En la última década el pronóstico de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto ha mejorado de forma sustancial debido a la creación de Unidades de Rehabilitación Intestinal, formadas por equipos multidisciplinares, así como gracias a los avances en las fórmulas nutricionales, tratamiento médico y nuevas técnicas quirúrgicas.

Así, un porcentaje cada vez mayor consigue una adaptación suficiente para suspender la nutrición vía parenteral y mantener un estado nutricional óptimo mediante el aporte de nutrientes vía enteral ^{5, 6}.

II. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Se define el Síndrome de Intestino Corto (SIC, en adelante) como la situación clínica de malabsorción intestinal producida tras una resección quirúrgica del intestino delgado ³. La revisión de la literatura publicada sobre esta patología evidencia la ausencia de consenso sobre la definición exacta de esta entidad. Se ha estimado que el cuadro clínico se desarrolla cuando la longitud del segmento yeyuno-ileal residual es menor de 100-150 cm. en niños ⁷ o inferior a 200 cm. en adultos ⁸. Otros autores lo definen como la situación desencadenada tras una resección intestinal superior al 75% de su longitud original ⁹.

No obstante, diversas patologías pueden comportarse como un SIC tipo funcional desarrollando un síndrome de malabsorción severo a pesar de conservar íntegra la longitud de intestino. Entre ellas, el síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal o trastornos congénitos del epitelio intestinal ⁸.

La mayoría de los pacientes con SIC pueden conseguir la autonomía digestiva mediante la adaptación del intestino remanente hasta conseguir absorber suficientes nutrientes y fluidos vía enteral para permitir un crecimiento adecuado y suspender la Nutrición Parenteral (NP, en adelante) ⁴. En otros casos la evolución es desfavorable, apareciendo la situación de Fracaso Intestinal con necesidad de NP prolongada ¹⁰.

1.1 CONCEPTO DE FRACASO INTESTINAL

Se define el Fracaso Intestinal (FI, en adelante) como la situación de absorción disminuida de nutrientes en el tubo digestivo que precisa de la administración de NP para conseguir la supervivencia del individuo. En los últimos años se han propuesto varias modificaciones a esta definición genérica en relación a los aspectos clínicos y bioquímicos del cuadro.

Basándose en que la causa más frecuente de FI en la edad pediátrica es el SIC, se ha definido el FI como la reducción de la masa intestinal funcional por debajo del mínimo necesario para proveer las necesidades fisiológicas de digestión y absorción de fluidos y nutrientes que permitan el crecimiento adecuado del niño ^{10, 11}. Desde el punto de vista clínico, esta definición incluye la necesidad de alimentación vía parenteral para cubrir los requerimientos nutricionales y de crecimiento ¹. Por ello, la evaluación del grado de Fracaso Intestinal puede establecerse en función de la cantidad de NP requerida, determinando que la situación de FI es aquella que precisa la administración de NP como método de nutrición único durante más de cuatro semanas o de NP junto con nutrición enteral (NE) durante un periodo superior a tres meses ^{10, 12}. En relación a esta descripción, la Red Nacional Italiana de Fallo Intestinal Pediátrico propone también considerar la cantidad de NP administrada, definiendo el FI como la necesidad de administración vía parenteral de al menos el 75% de las calorías durante un mínimo de cuatro semanas o al menos el 50% de las calorías necesarias durante más de tres meses ¹³.

Otra definición sugerida incluye definir el FI mediante determinaciones seriadas de peso y absorción energética. En general, pacientes que absorben menos del 84% de sus necesidades energéticas básicas de acuerdo a la ecuación de Harris Benedict dependerán de suplementos de energía parenterales ¹⁴.

Entre las causas del FI, además del comentado cuadro de SIC que representa aproximadamente un 75% de los casos, aparecen trastornos de motilidad como el síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal, la enfermedad de Hirschprung extensa y cuadros de diarrea grave rebelde ¹⁵.

En la evolución del paciente con FI es de vital importancia la capacidad funcional del intestino residual. Clásicamente, la valoración de esta función intestinal se realizaba mediante estudios engorrosos como la cuantificación de la ingesta energética y la pérdida fecal de energía. En este sentido se han logrado avances en la investigación sobre marcadores biológicos relacionados con la masa intestinal funcional, que revelan que la determinación de los niveles plasmáticos de citrulina, aminoácido no esencial producido principalmente por los enterocitos, puede medir la función intestinal residual en enfermos en Fracaso Intestinal ¹⁶⁻¹⁸.

El paciente en situación de Fracaso Intestinal podrá evolucionar hacia la Adaptación Intestinal o sufrir un Fracaso Intestinal permanente. Esta característica de “permanencia” aplicada al Fracaso Intestinal es, sin embargo, imprecisa y difícil de establecer. No existen parámetros bioquímicos que puedan ser aplicados en la clínica, y por ello la definición actual se basa en la dependencia de la NP, tipo continua o intermitente, durante un periodo prolongado ¹, que varía entre 3 y 12 meses según los autores, e incluye también situaciones que hagan inviable la Adaptación Intestinal ^{13, 19}. Así, en casos de síndrome de intestino ultracorto (anastomosis duodenocólica), enfermedad de Hirschsprung extensa (menos de 50 cm. de intestino normalmente innervado) o trastornos congénitos del epitelio intestinal la irreversibilidad del Fracaso Intestinal puede establecerse desde el inicio del cuadro ¹⁰. También se ha notificado una elevada tasa de irreversibilidad del Fracaso Intestinal en situaciones de SIC de comienzo neonatal y en enfermos con una longitud de intestino residual menor de 30 cm., sin válvula ileocecal, que tienen parte del colon resecado y muestran mínima tolerancia a la nutrición enteral durante los tres primeros meses tras la cirugía ^{20, 21}.

1.2 CONCEPTO DE ADAPTACIÓN INTESTINAL

La Adaptación Intestinal (AI, en adelante) en un paciente en Fracaso Intestinal, se define como la capacidad de mantener un balance hidroelectrolítico y crecimiento normal, sin necesidad de nutrición parenteral ⁴. Esta independencia de la NP ha hecho que también se denomine a esta situación Autonomía Digestiva.

Durante el proceso evolutivo de Adaptación Intestinal se produce de forma progresiva un aumento de la superficie absortiva del intestino delgado con incremento de su capacidad funcional de absorción ²². Aunque se ha propuesto el nivel de citrulina como marcador pronóstico ¹⁶⁻¹⁸, es generalmente aceptado que la suspensión total de la NP debe realizarse en base a una ganancia ponderoestatural adecuada mientras se administra nutrición exclusiva vía enteral. Este logro es el mejor indicador disponible de que se ha producido una recuperación suficiente de la función intestinal ¹.

2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El primer caso documentado de Síndrome de Intestino Corto data del año 1.880 y corresponde a un paciente que sobrevive después de una resección masiva de intestino delgado, superior a 200 cm., realizada por Koeberle ²³. En 1.937, Haymond señala que la realización de resecciones de intestino delgado superiores al 50% de su longitud asociaba una tasa de mortalidad muy alta ²⁴. Cuatro décadas después, Wilmore publica el primer análisis retrospectivo de la supervivencia de 50 pacientes con SIC: este autor describió un mejor pronóstico en enfermos con resecciones intestinales extensas cuando la válvula ileocecal (VIC) estaba preservada ²⁵.

Nutrición Parenteral

La introducción de la nutrición parenteral a finales de la década de los años 60, supuso un cambio radical en el tratamiento de los pacientes con SIC. Hasta entonces, los individuos que sufrían una resección intestinal masiva fallecían precozmente ante la imposibilidad de alimentarse vía digestiva. Fueron Dudrick y cols. los que prescribieron la primera NP prolongada en un paciente hospitalario en 1.968 ²⁶. Se produjo entonces un rápido auge de la técnica con el desarrollo de soluciones más estables e implantación de esta forma de nutrición en el ámbito domiciliario. No obstante, a pesar de conseguir aumentar la supervivencia de los enfermos, con el paso del tiempo se comprobó que la NP conllevaba el desarrollo de complicaciones graves. Este hecho obligó a la búsqueda de otras opciones para el tratamiento de estos pacientes, cobrando así fuerza el desarrollo del trasplante intestinal en humanos ²⁷.

Trasplante Intestinal

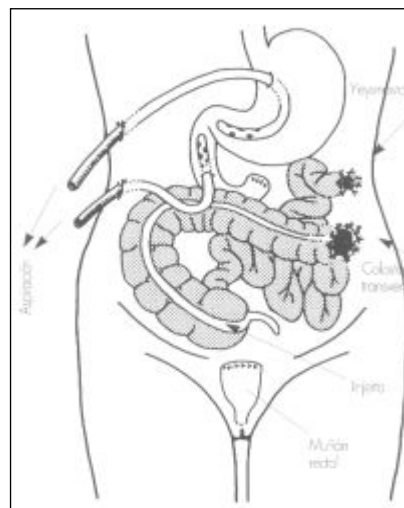
El trasplante intestinal (TI, en adelante) fue contemporáneo con los primeros trasplantes renales, hepáticos y cardíacos en la década de los años 60. Sin embargo, no logró el mismo desarrollo debido a las peculiaridades de este órgano: la gran cantidad

de tejido linfoide del intestino aumenta las posibilidades de rechazo celular y enfermedad de injerto contra huésped, siendo además el riesgo de infección elevado por su colonización por bacterias²⁸.

Desde principios del siglo XX se planteó la posibilidad de la realización del TI, iniciando Carrel su aplicación en perros en 1.902²⁹ y perfeccionando la técnica Lillehei en 1.959. En sus trabajos experimentales, se destaca el rigor metodológico aplicado por Lillehei, cuyas observaciones clínicas de gran precisión han constituido modelos a seguir por los cirujanos que le sucedieron, pasando a la historia como el “padre” del trasplante intestinal³⁰.

Aplicada esta técnica a humanos, los dos primeros trasplantes intestinales fueron realizados en 1.964 por Deterling y cols. y resultaron ser un fracaso, falleciendo en ambos casos los receptores. Con posterioridad, en 1.967, Lillehei realiza su primer trasplante intestinal a una mujer que había sido sometida a una resección amplia del intestino delgado, falleciendo a las pocas horas de la intervención debido a una trombosis portal y cava extensa³¹ (Figura 1). Ese mismo año, Lillehei intenta un triple trasplante de intestino, páncreas y riñón, sobreviviendo la paciente un mes. Meses después, el tercer intento de TI de Lillehei también fracasó al igual que los TI realizados por Zerbini y Okamura en Sao Paulo en 1.968 y por Olivier y Rettori en París en 1.969³².

Figura 1. Esquema del primer trasplante de intestino y colon realizado por Lillehei³⁰



Durante la década de los setenta sucesivos intentos de TI, con diversas combinaciones, obtuvieron resultados poco esperanzadores constatándose la ineficacia del tratamiento inmunosupresor realizado con prednisona y azatioprina³³.

La introducción de la ciclosporina A en los años ochenta supuso un lento avance en la realización del TI³⁴. Con la ayuda de este inmunosupresor, diversos autores comunican supervivencias prolongadas en animales sometidos a TI experimental (Graddock en 1.981, Thiéde en 1.982 y Ricourt en 1.983). Estos avances experimentales suponen la reanudación de los intentos clínicos: el primer TI de esta nueva era lo lleva a cabo Cohen en 1985, falleciendo el paciente a los 9 días por rechazo agudo³⁵. En cuanto a la población pediátrica, el grupo de París con Picaut y Pellerin inicia en 1.987 el TI pediátrico con una alta tasa de fracasos, si bien es destacable un caso de supervivencia de 17 años tras el trasplante, la supervivencia más prolongada notificada en la literatura hasta el momento³⁶.

La experiencia acumulada en la década de los ochenta confirmó que la administración de la ciclosporina A, a pesar de los buenos resultados en el trasplante de otros órganos, no era un inmunosupresor suficientemente eficaz en el TI, siendo necesarias otras alternativas terapéuticas. En este sentido, Starzl defiende la realización del trasplante en bloque denominado “en racimo” incluyendo hígado, páncreas, estómago, intestino delgado y colon. La inclusión del hígado en el injerto podría ser beneficiosa en disminuir la tasa de rechazo celular. Así, los grupos de Starzl, Grant y Williams realizan entre 1.987 y 1.989 los primeros trasplantes mutiviscerales en bloque con resultados variables³⁷⁻³⁹. Starzl realiza en 1.988 el primer trasplante multivisceral a una niña de 3 años que sobrevive 192 días³⁶. El mismo año Grant y cols. consiguen realizar con éxito un trasplante hepato-intestinal en un adulto con una supervivencia

superior a dos años ³⁸, siendo el grupo de Williams en 1.989 quien realiza el primer trasplante hepato-intestinal con éxito a un niño ³⁹.

De forma simultánea al desarrollo de nuevas técnicas de trasplante, en 1.989 el grupo dirigido por Starzl demostró experimentalmente la superioridad como agente inmunosupresor del tacrolimus (FK-506) respecto a la inmunosupresión utilizada hasta entonces en el TI ³⁷. La administración de tacrolimus junto con la aparición de nuevas soluciones de preservación del injerto como la denominada solución de Wisconsin (ATP, glutatión, alopurinol) supusieron un importante avance en la difusión del TI aislado o combinado ^{40, 41}.

Una década más tarde, en el año 2.000, los resultados logrados con el desarrollo de las técnicas de trasplante conducen a la inclusión del trasplante intestinal como procedimiento terapéutico convencional en el tratamiento del Fracaso Intestinal en Estados Unidos ⁴².

Trasplante intestinal en España

En la década de los 80 se inició en el Hospital Infantil Universitario La Paz de Madrid la práctica de los trasplantes de órganos en niños, con la realización del primer trasplante hepático infantil en 1.986. En julio de 1.997 este Centro hospitalario es el primer hospital español en obtener la acreditación de la Organización Nacional de Trasplantes para la realización del trasplante intestinal. Se consolida a partir de entonces la Unidad de Trasplante Intestinal Pediátrico, dirigida por el doctor López-Santamaría, que realiza en octubre de 1.999 el primer trasplante intestinal en España, en colaboración con el Hospital Ramón y Cajal, a un niño de tres años de edad ⁴³. Un año más tarde se realiza el primer trasplante hepato-intestinal, seguido en el año 2.003 del primer trasplante multivisceral (hígado, intestino, riñón y páncreas) a un receptor pediátrico ⁴⁴.

Recientemente, en el año 2.006, se ha efectuado con éxito un trasplante multivisceral de seis órganos (estómago, duodeno, intestino, páncreas, hígado y bazo) a una niña de 18 meses.

En la edad adulta, el primer TI en España se realizó en julio del año 2.002 por un equipo multidisciplinar del Hospital Ramón y Cajal (D. Quijano) y el Hospital Infantil La Paz (D. López-Santamaría). Posteriormente, el Hospital 12 de Octubre de Madrid, dirigido por el doctor E. Moreno, ha tomado el relevo acumulando la mayor experiencia a nivel nacional⁴⁵.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

3.1 FUNCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Al nacimiento el intestino delgado (ID, en adelante) tiene una longitud de unos 200 a 250 cm. en el neonato a término, con un incremento máximo de longitud durante el primer año de vida ¹. En el adulto, la longitud se incrementa hasta valores de entre 3 y 8 metros ⁶ con una superficie absortiva de unos 200 a 300 m² ⁴⁶.

La función principal del tracto gastrointestinal es la digestión y absorción de nutrientes junto a otras importantes funciones endocrinas, metabólicas, inmunológicas y de barrera (Tabla 1) ⁴. En un adulto, el intestino recibe aproximadamente 5 ó 6 litros de secreciones endógenas y de 2 a 3 litros exógenos por día, que son reabsorbidos en su mayor parte en el intestino delgado.

Flora intestinal

La microflora gastrointestinal humana es un complejo ecosistema integrado por entre 300 y 500 especies de bacterias ⁴⁷. En el intestino delgado aparecen recuentos de bacterias de entre 10³ UFC/ml en la zona proximal, principalmente aerobias, hasta 10⁶ UFC/ml en el íleon terminal. A partir del íleon la flora aumenta hasta 10⁹-10¹² UFC/ml en el colon, predominando especies anaerobias, con una tasa de bacterias anaerobias/aerobias de 100-1.000:1 ⁴⁸. Las bacterias que predominan son de los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y *Clostridium*.

Estómago

La tasa de vaciamiento gástrico regula la progresión de la comida a través del intestino delgado. Este vaciamiento depende de la consistencia de la comida: de la osmolaridad en los alimentos líquidos y del tamaño en los sólidos. Después, la llegada

de nutrientes a la luz del intestino inhibe el vaciamiento gástrico mediante la acción de hormonas gastrointestinales ².

Por otra parte, las células de la mucosa gástrica producen factor intrínseco, una proteína ligadora necesaria para la absorción de la vitamina B12 en el íleon.

Duodeno

El duodeno es la porción de intestino delgado situada entre el píloro y la flexura duodeno-yeyunal denominada ligamento de Treitz. Aunque su estructura es similar a la del yeyuno, también contiene glándulas submucosas secretoras de bicarbonato que neutraliza el ácido gástrico. En él drenan secreciones biliopancreáticas y absorbe micronutrientes: calcio, magnesio, fósforo, hierro y ácido fólico ^{4, 49}. Sólo un 10% del contenido de hierro de la dieta se absorbe en el duodeno, en forma divalente (ferrosa), resultando su absorción favorecida por el jugo gástrico y sustancias nutritivas reductoras como el ácido ascórbico, mientras que el jugo pancreático, los folatos y los oxalatos disminuyen la absorción del mismo ⁵⁰. El duodeno también comparte con el yeyuno la absorción de vitaminas lipo e hidrosolubles.

Yeyuno

El yeyuno constituye las 2/5 partes de la longitud del intestino delgado situado por debajo de la flexura duodeno-yeyunal, con una longitud de 200 a 300 cm. en adultos. En los primeros 100-200 cm. hay una máxima absorción de macronutrientes (grasas, hidratos de carbono, proteínas) y vitaminas lipo e hidrosolubles (excepto la vitamina B12) ⁴. Las grasas serán absorbidas a lo largo de todo el ID y colon, pues no contribuyen a las fuerzas osmóticas que regulan los flujos absorptivos. Las uniones entre las células del epitelio yeyunal, amplias comparadas con las de otras zonas, permiten un rápido flujo de nutrientes y fluidos convirtiendo el contenido intestinal en iso-osmolar. En esta zona la mayoría de los electrolitos se absorben de forma pasiva, por gradiente de

concentración, excepto el sodio y el calcio que es absorbido de forma activa, siendo favorecida su absorción por una proteína, el citrato, y la vitamina D. El déficit de magnesio puede causar déficit de calcio debido a que la hipomagnesemia impide la liberación de paratohormona ⁵¹.

En el yeyuno medio y distal se sintetizan hormonas intestinales como la colecistoquinina (estimula la contracción de la vesícula biliar y secreción pancreática), la secretina (estimula la secreción pancreática), el polipéptido gástrico inhibidor (GIP) y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), inhibiendo estos dos últimos la secreción de gastrina en el estómago ⁵².

Íleon

El íleon es el segmento más largo del intestino delgado (300-400 cm. en el adulto) ocupando las 3/5 partes distales y con una motilidad tres veces más lenta que segmentos proximales. Esta zona desempeña un papel esencial en la conservación de electrolitos y fluidos debido a que las uniones intercelulares son menos permeables que en el yeyuno. Existe menor secreción de sodio y agua hacia la luz a la vez que un transporte activo de sodio y cloro que resulta en una absorción neta de sodio y agua mayor que en yeyuno ⁴. Además, el íleon puede aumentar la absorción de sodio en respuesta a la aldosterona. Estudios experimentales han estimado que la eficiencia en la absorción de agua es de un 44% en yeyuno frente a un 70% en íleon, mientras que la absorción de sodio sería de un 13% frente a un 72%, respectivamente ².

En el íleon se encuentran mecanismos importantes para la absorción activa de sales biliares y de vitamina B12. Las sales biliares están sometidas a una circulación enterohepática: son absorbidas en el íleon distal, segregadas a la vena porta hasta llegar al hígado y de allí a través de la bilis vuelven al intestino donde intervienen en la

absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. La absorción de la vitamina B12 requiere de la presencia del factor intrínseco gástrico.

El extremo terminal del íleon constituye una zona fisiológicamente muy activa, interviniendo en la secreción de hormonas gastrointestinales, como el enteroglucagón y el péptido YY, que intervienen en la motilidad del intestino delgado. Además, la presencia de lípidos y proteínas en esta zona incrementa la absorción de nutrientes en la parte alta del intestino al lentificar el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal a través del mecanismo denominado “freno ileal”⁵³.

Válvula ileocecal

Situada en el extremo distal del intestino delgado, tiene como funciones principales controlar el paso de fluidos y nutrientes al colon, enlenteciendo el tránsito intestinal, y limitar el reflujo de bacterias colónicas al intestino delgado⁴⁹.

Colon

El colon o intestino grueso es el segmento con el tránsito intestinal más lento, entre 24 y 150 horas, con una reabsorción de fluidos procedentes del intestino delgado de entre 1 y 2 litros al día⁵⁴. Las uniones intercelulares son muy fuertes con una eficiencia en la absorción de agua y sales mayor del 90%. Además, las bacterias que colonizan el colon fermentan los hidratos de carbono convirtiéndolos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con dos funciones esenciales: aumentan la absorción de electrolitos y agua y, adicionalmente, suponen un aumento en el balance energético al ser absorbidos⁵⁵. Estas bacterias también sintetizan la mayoría de la vitamina K (60%)⁵⁶.

En la zona proximal del colon se secretan hormonas gastrointestinales en respuesta a la ingesta de grasas, responsables de una disminución de la velocidad de tránsito en el intestino delgado⁵⁷.

Tabla 1. Funciones del tracto gastrointestinal

SEGMENTO	ABSORCIÓN	OTRAS FUNCIONES
DUODENO	<ul style="list-style-type: none"> - Calcio, magnesio, fósforo, hierro y ácido fólico - Vitaminas liposolubles 	<ul style="list-style-type: none"> - Secreción de bicarbonato - Regulación vaciamiento gástrico - Secreción enzimas pancreáticas (tras la llegada de nutrientes)
YEYUNO	<ul style="list-style-type: none"> - Macronutrientes - Sodio, calcio, hierro y ácido fólico - Vitaminas hidrosolubles 	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación vaciamiento gástrico - Secreción hormonas GI: secretina, colecistoquinina, GIP y VIP
ÍLEON	<ul style="list-style-type: none"> - Líquidos y electrolitos - Sales biliares conjugadas - Vitamina B12, ác. fólico 	<ul style="list-style-type: none"> - Secreción hormonas GI: péptido YY y enteroglucagón - Enlentecimiento tránsito intestinal
VÁLVULA ILEOCECAL	<ul style="list-style-type: none"> - No interviene 	<ul style="list-style-type: none"> - Previene sobrecrecimiento bacteriano - Enlentecimiento vaciamiento gástrico y tránsito intestinal
COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Líquidos y electrolitos - AGCC y Triglicéridos de cadena media 	<ul style="list-style-type: none"> - Producción de AGCC - Síntesis de vitamina K - Secreción hormonas GI: péptido YY, enteroglucagón y neurotensina - Enlentecimiento vaciamiento gástrico y tránsito intestinal

3.2 RESECCIÓN INTESTINAL

El conocimiento de la anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal es esencial para interpretar las alteraciones que se desarrollan en el paciente con Síndrome de Intestino Corto. Tras la resección quirúrgica, las consecuencias fisiopatológicas van a depender del grado y localización de la resección ⁴.

3.2.1 CLASIFICACIÓN DEL SIC

La literatura médica recoge diversas clasificaciones del Síndrome de Intestino Corto, resultando evidente la actual falta de consenso acerca de los tipos de SIC. Este hecho impide en muchos casos la comparación de resultados obtenidos en diferentes cohortes de pacientes con esta patología.

Como se ha señalado, el SIC en adultos se define cuando el segmento intestinal remanente es menor de 200 cm⁸. En la edad pediátrica, la gran variabilidad individual en la longitud del intestino constituye un serio obstáculo para realizar una clasificación anatómica del SIC⁵⁸. Resulta prioritario realizar en el acto quirúrgico una medición del segmento intestinal residual desde el ángulo de Treitz por el borde antimesentérico. En niños clásicamente se han considerado de forma genérica tres niveles después de la resección:

- Resección corta cuando el intestino delgado residual es mayor de 100-150 cm.
- Resección amplia con un segmento intestinal residual de 38 a 100 cm.
- Resección masiva con menos de 38 cm. de ID residual. En este caso se tiende a denominar Intestino muy corto a la situación que origina un intestino residual entre 15 y 38 cm., e Intestino ultracorto cuando el segmento residual es inferior a 15 cm¹².

La clasificación anatómica más aceptada del SIC incluye tres modelos anatómicos^{4, 19, 59, 60}.

- Tipo I: segmento residual mínimo de 100 cm. con yeyunostomía, sin colon en continuidad.
- Tipo II: segmento residual mínimo de 60 cm. con anastomosis yeyunocólica o íleocólica y a menudo VIC resecada.
- Tipo III: segmento residual mínimo de 35 cm. con anastomosis yeyuno-ileal y colon intacto.

También se ha propuesto la clasificación de estos enfermos en dos subgrupos en función de la existencia de colon en continuidad o no, debido al diferente patrón de malabsorción en ambos ⁸.

3.2.2 CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS

Las funciones fisiológicas especializadas del estómago, segmentos de intestino delgado y colon, junto con la longitud e integridad del intestino remanente, determinan el grado de malabsorción y tolerancia de nutrientes intraluminales en el Síndrome de Intestino Corto (Tabla 2).

En esta patología se produce malabsorción de todos los nutrientes como consecuencia de la disminución de la superficie absorbente y de la concentración de proteasas, oligosacaridasas y de la solubilización micelar. Se ha estimado que una resección yeyuno-ileal del 30-50% de su longitud original conlleva una malabsorción moderada, y si es del 70% una malabsorción grave que precisa de medidas adicionales para asegurar la supervivencia ⁶¹.

Las alteraciones fisiopatológicas tras una resección intestinal varían en función de ⁵³:

- La extensión del segmento resecado.
- La extirpación del íleon terminal, zona que desempeña funciones muy específicas en la absorción intestinal.
- La función normal del intestino residual con presencia o ausencia de la VIC.
- La capacidad del intestino residual para adaptarse, desde el punto de vista morfológico y funcional.

Secreción y motilidad gástrica

Tras la resección quirúrgica se produce una hipersecreción gástrica e hipergastrinemia en las que están implicados factores como la disminución de los niveles del factor inhibidor de gastrina intestinal y de las hormonas GIP y VIP, el

aumento en número de células parietales y el vaciamiento gástrico acelerado por la disminución de las hormonas gastrointestinales tras una resección ileocólica ⁶².

Resección duodenal

La resección del duodeno puede producir anemia y osteoporosis por malabsorción de hierro, folato y vitamina D, respectivamente ⁶³. También conlleva maldigestión por disminución de las enzimas pancreáticas intraluminales, empeorando por ello la absorción intestinal ⁵³.

Resección yeyunal

La longitud del yeyuno es un factor determinante en la absorción de sodio y agua. En pacientes con resecciones proximales de yeyuno, el equilibrio hidroelectrolítico no se altera porque el íleon y el colon absorben el exceso de fluidos eficazmente. Sin embargo, en enfermos con menos de 100 cm. de yeyuno residual, hay riesgo de deshidratación hiponatrémica de difícil manejo ⁶⁴. También puede aparecer hipopotasemia (más frecuente si el yeyuno residual es menor de 50 cm.) e hipomagnesemia inducida por un mecanismo de hiperaldosteronismo.

El déficit de vitaminas hidrosolubles no es frecuente salvo en pacientes con duodenostomías o resecciones proximales de yeyuno ⁵³. En cambio, la absorción de fármacos administrados vía oral va a resultar afectada, pues la mayoría de éstos se absorben en yeyuno.

Se ha comprobado que las resecciones extensas de yeyuno van a ser mejor toleradas que las del íleon. Cuando se reseca el yeyuno, el íleon residual es capaz de adaptarse mediante una intensa hiperplasia de la mucosa y asumir la mayor parte de las funciones de absorción del yeyuno, tanto en la absorción de fluidos y electrolitos como nutrientes⁸.

Resección ileal

Los estudios de absorción energética en pacientes con resección del íleon señalan que la absorción de grasas e hidratos de carbono se reduce al 50% y 75% de la ingesta respectivamente, mientras que la absorción de nitrógeno lo hace en menor grado (81%)⁶⁵. Tras la resección ileal la absorción de calcio, magnesio, zinc y fósforo aparece reducida pero sin relación con la longitud de intestino residual ⁶⁶.

En estos pacientes, la hipertrofia del yeyuno no es capaz de realizar las funciones específicas del íleon con las siguientes repercusiones:

- En resecciones ileales mayores de 100 cm. se produce una alteración de la circulación enterohepática con disminución de la reabsorción de sales biliares ⁸. La deplección sales biliares producirá:
 - Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles con aparición de esteatorrea ⁶⁷: la concentración aumentada de ácidos grasos libres en la luz intestinal conlleva hipomagnesemia e hipocalcemia por efecto quelante.
 - La llegada de sales biliares al colon y los productos de su deshidroxilación por las bacterias, con un efecto catártico sobre el colonocito, inducen diarrea coleriforme: el aumento de la secreción se produce a través del AMP cíclico y por aumento de la permeabilidad de la membrana, con paso de agua y electrolitos a la luz intestinal ^{4, 67}.
 - Aumento de la colelitiasis debido a la saturación de la bilis por colesterol secundaria al déficit de sales biliares ⁶⁸.
- La síntesis de vitamina D es endógena desde el 7-dehidrocolesterol por la luz ultravioleta, con poca influencia de la ingesta dietética ⁶⁹. No obstante, en resecciones significativas de íleon puede haber déficit de vitamina D debido a la interrupción de la circulación enterohepática ⁷⁰.

- En resecciones terminales mayores de 60 cm. se ha constatado una malabsorción de vitamina B12 ^{53, 71}.
- Disminución de secreción de hormonas gastrointestinales que actúan como inhibidores de la secreción gástrica con aumento de la secreción de gastrina y ácido clorhídrico ⁶².
- La pérdida del mecanismo de “freno ileal” descrito con anterioridad conlleva aceleración del tránsito intestinal e hipersecreción gástrica ⁵³.
- Aumento de la incidencia de nefrolitiasis por hiperoxaliuria en pacientes con colon intacto. En el colon, el oxalato ingerido forma una sal insoluble con el calcio y se elimina por las heces en forma de oxalato de calcio. En los pacientes con resección de más de 100 cm. de íleon, la presencia de esteatorrea conlleva que la grasa en exceso se una al calcio intraluminal formando jabones, obstaculizando la precipitación y eliminación de oxalato por las heces. El oxalato libre se absorbe en el colon y es filtrado por el riñón apareciendo hiperoxaliuria que favorece la aparición de nefrocalcinosis y nefrolitiasis de oxalato cálcico ^{59, 72}.

Resección de la válvula ileocecal

La resección de la válvula ileocecal produce aceleración del tiempo de tránsito intestinal y facilita la colonización bacteriana retrógrada desde el colon hacia el intestino delgado ⁴. Además, el aumento de concentración de sales biliares no conjugadas en el colon induce diarrea acuosa por efecto catártico ⁵³ y favorece el déficit de vitamina B12 como consecuencia de la acción competitiva de algunas bacterias en la absorción de la misma, o bien por actuación directa de éstas sobre el factor intrínseco.

Resección del colon

Entre las principales consecuencias de la resección del colon se señalan las pérdidas aumentadas de sodio y agua, la menor producción de AGCC y vitamina K y el enlentecimiento del tránsito intestinal por disminución de la secreción de hormonas gastrointestinales.

El restablecimiento de la continuidad colónica es un factor crítico en pacientes con SIC, ya que puede compensar la malabsorción de agua y sodio ⁶⁵. Situaciones que favorecen la colonización por bacterias, que fermentan los hidratos de carbono, junto con el aumento en la concentración o la actividad de varias enzimas como la β -galactosidasa, consiguen incrementar la producción de AGCC. Estos AGCC suponen, a su vez, una absorción adicional de energía de 500-1.000 Kcal/día y aunque provocan inicialmente diarrea, por su elevada osmolaridad y el bajo pH del contenido intestinal, a medida que la Adaptación Intestinal progresa van a estimular en el colonocito la absorción de electrolitos y agua, con la consiguiente disminución, en teoría, de la pérdida de sodio y agua fecal ⁷³. Como desventaja, la fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos en el colon va a producir hipersecreción ácida y acidosis láctica, dos fenómenos que empeoran el síndrome de malabsorción.

Tabla 2. Consecuencias fisiopatológicas en el SIC

SEGMENTO RESECADO	CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS
DUODENO	<ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción de calcio, magnesio, fósforo, hierro y ácido fólico - Déficit de vitaminas liposolubles - Disminución de la secreción de bicarbonato y enzimas pancreáticas: maldigestión - Vaciamiento gástrico acelerado
YEYUNO	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de la absorción de macro y micronutrientes - Déficit de vitaminas hidrosolubles - Disminución hormonas intestinales: maldigestión, hipergastrinemia - Vaciamiento gástrico acelerado
ÍLEON	<ul style="list-style-type: none"> - Deshidratación - Disminución de sales biliares: <ul style="list-style-type: none"> • si resección de íleon distal > 100 cm: esteatorrea • si resección de íleon < 100 cm. y colon intacto: diarrea acuosa - Déficit de vitamina D y B12 - Tránsito intestinal acelerado
VÁLVULA ILEOCECAL	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrecrecimiento bacteriano: <ul style="list-style-type: none"> • desconjugación de ácidos biliares • déficit de vitamina B12 • aumenta el riesgo de disfunción hepática - Tránsito intestinal acelerado
COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas hidroelectrolíticas graves - Pérdida de energía (ausencia de absorción y producción de AGCC) - Disminución de la síntesis de vitamina K - Tránsito intestinal acelerado

3.3 ADAPTACIÓN INTESTINAL

Desde que hace más de un siglo Senn y más tarde Flint realizaran las primeras observaciones sobre el fenómeno de la Adaptación Intestinal, numerosos investigadores han dedicado sus esfuerzos a esclarecer este mecanismo ^{74, 75}.

La Adaptación Intestinal define el proceso en el que el intestino sufre cambios estructurales y funcionales para compensar la pérdida de función tras una resección intestinal. El grado de adaptación y dependencia de la NP muestra mucha variabilidad individual, atribuyéndose este hecho a la multitud de factores que influyen en el proceso ^{12, 59, 76}. El logro de una adaptación óptima permitirá la suspensión de la NP manteniendo un balance hidroelectrolítico y un crecimiento ponderoestatural normal.

3.3.1 FASES DE LA ADAPTACIÓN INTESTINAL

El proceso de Adaptación Intestinal es inicialmente rápido durante los primeros 4 a 24 meses tras la resección quirúrgica y después se lentifica a lo largo de años ⁷⁷. La importancia de la nutrición enteral como factor favorecedor de su desarrollo ha sido bien establecida. Se han identificado tres fases diferenciadas en este proceso, con una duración total de entre dos y tres años, pudiendo prolongarse a veces hasta cinco años⁵³.

Fase aguda

La fase inicial del proceso de AI se inicia de forma inmediata (24-48 horas tras la cirugía) y se caracteriza por una diarrea secretora severa durante las primeras semanas, normalmente con una duración inferior a un mes. En ocasiones la diarrea no se manifiesta hasta que se inicia la alimentación oral.

Fase de adaptación

La segunda fase de adaptación post-resección incluye cambios morfológicos y funcionales, englobados dentro del proceso de adaptación estructural y funcional respectivamente. Se inicia entre el 5º y 14º día postoperatorio y requiere de uno a dos

años hasta alcanzar el 90-95% de la adaptación potencial del intestino ⁸. El aumento del aporte de nutrientes vía enteral y la presencia del colon en continuidad son factores determinantes para mejorar la absorción intestinal ⁷³. La diarrea acuosa disminuye gradualmente (en 1 a 3 meses) y es típica la aparición de una hiperfagia adaptativa, definida como un ingesta oral 1,5 veces mayor al gasto energético, cuyo objetivo es compensar el déficit de absorción. Se ha estimado que la hiperfagia aparece hasta en el 81% de los pacientes con SIC con una duración media de más de seis meses tras la cirugía ^{15, 78}.

Fase de mantenimiento

Al alcanzar este periodo se ha producido ya la máxima adaptación posible del intestino. Se caracteriza por el control de la diarrea y la mejor tolerancia de la dieta oral, aunque algunos pacientes nunca logran este grado de adecuación y necesitan soporte parenteral permanente. Esta etapa supone un estado de equilibrio relativo en el que, o bien se consigue la autonomía digestiva o, en caso contrario, no son probables a partir de entonces mejorías importantes en el proceso de adaptación. Esto justifica que diversos autores coincidan en proponer esta fase como la idónea para estudiar la posibilidad de trasplante intestinal en los pacientes que no consiguen la Adaptación ²⁰.

3.3.2 MECANISMO DE LA ADAPTACIÓN INTESTINAL

Toda resección intestinal asocia modificaciones estructurales, funcionales y cinéticas en el intestino residual. Estos fenómenos están bajo la dependencia de factores aún no totalmente conocidos, interfiriendo mecanismos de regulación intrínseca, así como factores intraluminales o humorales. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de estos procesos gracias a estudios experimentales realizados en animales ⁷⁹. No obstante, los escasos trabajos en humanos, realizados sobre muestras pequeñas y heterogéneas no han analizado el proceso de adaptación en su fase inicial y

aportan pocos datos sobre los cambios producidos en las microvellosidades tras la resección⁸⁰.

3.3.2.1 ADAPTACIÓN ESTRUCTURAL

La Adaptación Estructural (AE) consiste en un aumento del diámetro y longitud del intestino con afectación de todas las capas intestinales^{3, 81}. Los hallazgos observados revelan un aumento de la profundidad de las criptas y alargamiento de las vellosidades como consecuencia de una tasa aumentada de proliferación del enterocito. Se produce de forma progresiva un aumento de la absorción de nutrientes y electrolitos por incremento de la superficie absorptiva secundaria a la hiperplasia del enterocito y miocito^{78, 82}. Esta hiperplasia es de mayor grado en el intestino distal después de una resección proximal, que en la zona de intestino más proximal si se produce una resección ileal⁸³. Se estima que el tiempo que debe transcurrir para mejorar la absorción por unidad de longitud está entre 3 y 12 meses tras la cirugía. Transcurrido el proceso de AE, los estudios señalan un aumento importante de la masa de la mucosa intestinal con incremento del peso seco de la misma, así como elevación de la tasa de proteínas, de ARN y ADN a este nivel^{22, 84}.

3.3.2.2 ADAPTACIÓN FUNCIONAL

La Adaptación Funcional (AF) incluye modificaciones en el enterocito con cambios en la permeabilidad de la membrana del borde en cepillo y aumento de las enzimas y transportadores intestinales, resultando en un incremento de la absorción de nutrientes³. El recambio de enterocitos es un proceso dinámico que se inicia con la proliferación de las células de la cripta, migración al eje vellosidad-cripta, proliferación y muerte por apoptosis. Hay evidencias de que la apoptosis del enterocito está aumentada en el SIC, probablemente para contrarrestar el aumento de proliferación destruyendo células que pueden ser tumorales⁸⁵.

Otras alteraciones observadas en este proceso son la disminución de la velocidad de tránsito, el incremento del flujo sanguíneo a la mucosa y el aumento de las secreciones biliopancreáticas.

En el desarrollo de la adaptación es determinante el segmento preservado. El íleon tiene capacidad de realizar el proceso denominado “yeyunización” en el que aumenta la absorción de macronutrientes mediante cambios estructurales (altura de las vellosidades) y funcionales (absorción de glucosa). Sin embargo, el yeyuno tiene una capacidad limitada de adaptación, no pudiendo asumir la absorción de vitamina B12, ni sales biliares ^{83, 86}. Por ello, algunos autores señalan el beneficio de realizar una anastomosis yeyuno-cólica en vez de dejar una yeyunostomía para aumentar las posibilidades de AI del paciente ⁸⁷.

4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SIC

A pesar de que el Síndrome de Intestino Corto constituye la causa principal de Fracaso Intestinal en el niño, su historia natural y epidemiología no son bien conocidas. Los estudios realizados sobre esta entidad han permitido avanzar poco en su conocimiento debido a la dificultad que entraña su comparación por la diversidad de muestras y definiciones del SIC. En la actualidad, los datos epidemiológicos conocidos se han extrapolado de Centros hospitalarios con registros de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) y series aisladas ^{12, 88}. No obstante, debido a que hay niños con SIC que no llegan a iniciar la NPD, o que hasta un 27% de adultos con SIC suspenden la NPD en los primeros meses, la incidencia y prevalencia de SIC que aportan estas fuentes debe estar infravalorada ⁶¹.

A nivel mundial la incidencia de SIC se ha estimado en 2 a 5 casos por millón de habitantes, con una prevalencia cercana a 3 casos por millón ⁶¹. Los estudios realizados en Europa arrojan datos similares, con una incidencia de SIC en torno a 2 individuos por millón de habitantes ⁸.

En la literatura publicada destaca un único estudio sobre la incidencia de SIC de comienzo neonatal realizado en Canadá que objetiva una incidencia de 24,5 casos de SIC neonatal por cada 100.000 recién nacidos vivos, ocasionando el 2,2% de los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos. La incidencia de SIC fue mucho mayor en prematuros (edad gestacional menor de 37 semanas) estimada en 353,7 casos por cada 100.000 nacimientos frente al grupo de recién nacidos a término, con una incidencia de 3,5 por 100.000 nacidos vivos ⁸⁹. Otro trabajo en este país refleja una incidencia de SIC en niños de 4,8 por millón de habitantes, si bien los datos son difícilmente extrapolables otros países pues son referidos a una región geográfica concreta ⁹.

En España, la incidencia de SIC en la infancia es desconocida. Hasta hace unos años existía una amplia dispersión geográfica de los pacientes que solían ser tratados en su Hospital de referencia. La tendencia actual de derivar a estos enfermos a instituciones especializadas como el Hospital Infantil Universitario La Paz de Madrid, acreditado para la realización de trasplante intestinal, puede facilitar en un futuro una estimación de la incidencia del SIC infantil en el ámbito nacional.

Aunque no se conozca la incidencia exacta, existen datos contrastados de un aumento de la prevalencia de los pacientes con SIC en los últimos años. Entre los factores que han contribuido a este incremento están el diagnóstico precoz de las entidades causantes de la resección intestinal (enterocolitis necrotizante, atresia intestinal...) junto a la mejora de las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios que conllevan un aumento de la supervivencia. Este incremento de la prevalencia añadido al alto coste económico del tratamiento del SIC, justifica la puesta en marcha de programas de investigación para conocer su epidemiología con el objetivo de conseguir su prevención. En este sentido, numerosos autores han propuesto la creación de un Registro Internacional de pacientes con Fracaso Intestinal, que incluiría a los enfermos diagnosticados de SIC, que de llevarse a cabo, permitiría profundizar en el conocimiento de la epidemiología de ambas patologías^{77, 86}.

4.1 NUTRICIÓN PARENTERAL

La Nutrición Parenteral Domiciliaria, como se refiere más adelante, es un tratamiento básico en el paciente con SIC. Destaca por ello que los estudios epidemiológicos sobre esta terapia datan de hace más de una década, con discrepancias entre los datos notificados en Europa y EEUU. Estas diferencias tienen un origen multifactorial, y están en parte determinadas por los diferentes conceptos de prevalencia aplicados (puntual vs. anual), lo cual dificulta su cotejo. Así, en el año 1.997 en Europa,

la prevalencia de NPD en niños revelaba cifras muy variables de entre 0,3 y 8,9 por millón con una incidencia de entre 0,2 y 4,9 por año por millón de habitantes ⁹⁰. En adultos se estimó una prevalencia de NPD de 4 casos por millón y una incidencia de 2-3 casos por año por millón de habitantes, suponiendo el SIC la principal indicación de NPD, con un 35% de los casos ⁹¹. En cambio en EEUU, un estudio sin distinción de edad sobre prevalencia de NPD en el periodo comprendido entre 1.985 y 1.992 estimaba ésta en 120 por millón de habitantes y una incidencia de 40.000 pacientes por año ⁹², constituyendo el SIC la indicación en el 26% de ellos ⁹³.

Los estudios coste-utilidad sobre la NPD respecto a la calidad de vida conseguida muestran que la NP en el domicilio tiene un coste entre un 30 y un 60% menor que la NP Hospitalaria ⁹⁴. No obstante, la NPD es una técnica también cara, con costes directos similares en Europa y EEUU, estimados en unos 75.000-150.000 \$ por año y enfermo, con variaciones según las necesidades médicas requeridas ⁹⁵⁻⁹⁷. Su administración el primer año puede ser hasta un 20% más cara que años sucesivos ⁹⁸, y las rehospitalizaciones tienen un coste de hasta 140.000 \$, con una media de entre 0,5 y 2,0 rehospitalizaciones al año por paciente ^{92, 95}.

En España, la introducción de la Nutrición Parenteral Domiciliaria hace más de dos décadas ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes con SIC. Según el Registro del año 2.003 del grupo NADYA (Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria) la prevalencia de NPD en España es de 2,15 pacientes por millón de habitantes, si bien esta cifra parece estar infravalorada ⁹⁹. Actualmente seis Centros pediátricos, cuatro de ellos en Madrid, cuentan con la compleja infraestructura que requieren los programas de NPD. Estos Centros prestan asistencia a casi la totalidad de niños con NPD en nuestro país.

4.2 TRASPLANTE INTESTINAL

El Registro Internacional de Trasplantes de Intestino (RITI), constituido en 1.985, ha contabilizado un total de 1.292 trasplantes de intestino en 1.210 pacientes, realizados en 65 hospitales distribuidos por 20 países (1985-2005) ^{100, 101}. Actualmente hay 46 programas activos en el mundo, resultando Estados Unidos el país con más experiencia en el trasplante intestinal a nivel mundial ¹⁰¹. Este país cuenta con tres Centros hospitalarios que han realizado más de 100 trasplantes intestinales cada uno, de manera que en el año 2.004 el 88,4% de todos los TI realizados se llevaron a cabo en estas instituciones.

A nivel nacional, entre el año 1.999 y marzo del 2.007 se han realizado 37 trasplantes intestinales en niños con Fracaso Intestinal, todos ellos en el H. Infantil La Paz. En la edad adulta, el H. Ramón y Cajal realizó el primer TI y posteriormente el H. 12 de Octubre ha llevado a cabo cinco trasplantes de intestino en cuatro adultos (diciembre 2.004-octubre 2.005) ⁴⁵. Estos resultados sitúan a España en el octavo país a nivel mundial en número de TI realizados en la última actualización del RITI ¹⁰¹.

El coste inicial del trasplante depende de la modalidad realizada, puesto que el TI aislado, dado que conlleva una estancia hospitalaria más corta, tiene menor coste que los otros tipos. Un estudio en la Universidad de Pittsburgh cifró el coste del TI aislado, en el periodo 1.994-1.998, en 132.285\$, frente a 214.716\$ en el T. hepato-intestinal y 219.098\$ en el T. multivisceral. Posteriormente la Universidad de Nebraska (periodo 2.002-2.003) refiere costes similares de 135.000\$ en el TI aislado y 207.000\$ en el injerto hepato-intestinal ^{96, 102}. A estas cifras hay que añadir los costes de medicación y hospitalización postrasplante, estimados en 15.000\$ por año, con una media de cuatro episodios de rehospitalización por paciente y año, con una duración media de ocho días el segundo año postrasplante ¹⁰³.

El análisis de los costes ha puesto de manifiesto que la realización de trasplantes supone, a largo plazo, una reducción en el gasto sanitario derivado de la atención a estos enfermos. Aunque el coste de la hospitalización inicial del TI sea alto (equivalente al gasto que supone la NP durante un año), y con una tasa de rehospitalizaciones 2 ó 3 veces mayor que en pacientes con NP, pasado el primer año del trasplante, el coste de los ingresos e inmunosupresión es mucho menor en un paciente trasplantado que en el caso de continuar con el soporte parenteral ⁹⁶. De esto se deduce que el TI es una técnica eficaz y rentable en comparación con el coste de la NP en pacientes que mantienen el injerto funcionando entre el primer y tercer año tras la cirugía ¹⁰⁴. No se puede determinar la relación coste-beneficio en las modalidades de T. hepato-intestinal o multivisceral porque los enfermos que precisan de esta terapia no cuentan con otra alternativa de tratamiento posible.

5. ETIOLOGÍA DEL SIC

El Síndrome de Intestino Corto en la edad pediátrica puede ser originado por diferentes patologías, tanto congénitas como adquiridas a diferentes edades (Tabla 3) ¹. Entre las malformaciones congénitas se encuentran la atresia intestinal, la gastrosquisis, el onfalocele y algún caso descrito de SIC congénito. En el periodo neonatal destaca la enterocolitis necrotizante (ECN), principal origen del SIC en niños prematuros, y el vólvulo intestinal. A edades más tardías el cuadro puede aparecer tras sufrir un vólvulo intestinal o en pacientes con enfermedad de Crohn. Otras patologías propias de la infancia pueden producir un síndrome de malabsorción en ausencia de resección quirúrgica, como es el caso del síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal (POCI), las enteropatías congénitas, el sprue refractario y la enteritis post-radiación ^{8, 61}.

En la edad adulta, a diferencia de la edad pediátrica, las patologías que con mayor frecuencia abocan a esta condición clínica son resecciones intestinales extensas por isquemia mesentérica, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), complicaciones de la cirugía abdominal, dismotilidad intestinal o enteritis rádica ¹.

Tabla 3. Etiología del SIC en la edad pediátrica ¹

PRENATAL	NEONATAL	POSTNATAL
<ul style="list-style-type: none"> - Atresia yeyuno-ileal - Defectos pared abdominal - Malrotación intestinal - Vólvulo segmentario - Enf. Hirschprung extensa - POCI * - EIMV † - Displasia epitelial intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Enterocolitis necrotizante - Vólvulo intestinal - Trombosis arterial o venosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Vólvulo intestinal - Invaginación complicada - Trombosis arterial - EII - Resección postraumatismo - Angioma extenso - Enteritis post-radiación

* POCI: síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal

† EIMV: enfermedad de inclusión de microvellosidades

5.1 ETIOLOGÍA PRENATAL

Atresia yeyuno-ileal congénita

Se denomina atresia yeyuno-ileal a la existencia de uno o varios segmentos intestinales atrésicos entre el ligamento de Treitz y la válvula ileocecal. Con una incidencia de un caso por cada 5.000 a 10.000 nacidos vivos, constituye la tercera parte de los cuadros de obstrucción intestinal en neonatos ¹⁰⁵. La incidencia de SIC en pacientes con esta patología se estima en un 11,6% ¹⁰⁶ siendo los cuadros de atresia tipo III b (apple-peel) y tipo IV (atresia múltiple) los que más frecuentemente se asocian al desarrollo de SIC ¹⁰⁷.

Gastrosquisis y onfalocele

Tanto la gastrosquisis como el onfalocele son defectos congénitos de la pared anterior abdominal con protusión de órganos intrabdominales. Se diferencian en que el onfalocele es la herniación del contenido abdominal recubierto por peritoneo por el anillo umbilical, mientras que la gastrosquisis consiste en la herniación de las asas intestinales, sin cubierta peritoneal, a través de un orificio paraumbilical (generalmente derecho). La incidencia de onfalocele es de 1 a 3 por cada 10.000 nacimientos, resultado la gastrosquisis menos frecuente (0,3-2 /10.000 nacidos vivos) ¹⁰⁸.

La incidencia de SIC en pacientes con gastrosquisis se estima en un 4%. Un 5-25% de los pacientes con gastrosquisis presentan atresia yeyuno-ileal asociada y un 15-20% desarrollan enterocolitis necrotizante ⁶¹.

Enfermedades con alteración de la motilidad intestinal

- Enfermedad de Hirschprung (EH) extensa: consiste en la ausencia congénita de células ganglionares en una porción variable de intestino distal. Afecta a 1 de cada 5.000 recién nacidos y en su patogenia está implicada la mutación del gen RET del receptor de la tirosina-quinasa ¹⁰⁹. En un 8-20% de estos pacientes se produce afectación

de todo el colon (aganglionismo colónico total) y en un 1% se afecta todo el intestino (aganglionismo intestinal total), produciéndose un cuadro similar al SIC con ausencia de colon. Cuando la longitud de intestino inervado con normalidad es inferior a 50 cm. existe una alta probabilidad de desarrollar FI permanente ^{110, 111}. Los pacientes con esta patología pueden desarrollar un SIC de gravedad variable tras ser sometidos a resecciones intestinales.

- Síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal (POCI): se caracteriza por un fallo progresivo de la motilidad intestinal, localizado o generalizado, con una expresividad muy heterogénea en cuanto a presentación clínica, anatomopatología, severidad y evolución ^{112, 113}. Un 20-25% de los niños con POCI son dependientes de la NP¹⁰, originando esta patología el 11% de los trasplantes intestinales pediátricos ¹⁰⁰. La necesidad de resecciones quirúrgicas por aparición de cuadros oclusivos ocasiona la aparición del SIC en estos enfermos.

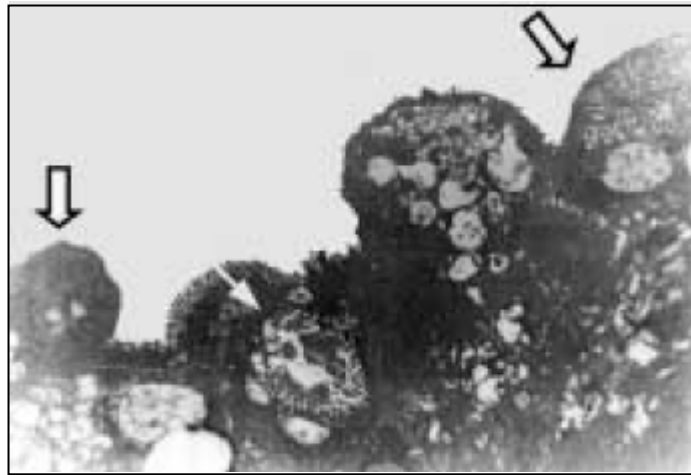
- Síndrome de Berdon (megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal): malformación congénita muy poco frecuente que asocia megavejiga e hipofunción intestinal con presencia de microcolon y ausencia de peristaltismo. En su evolución suelen requerir intervenciones quirúrgicas con desarrollo de un SIC de longitud variable¹¹⁴.

Trastornos congénitos del epitelio intestinal

Se trata de enteropatías congénitas (herencia autonómica recesiva) que presentan atrofia de las vellosidades intestinales y cursan con episodios de diarrea secretora severa desde las primeras semanas de vida. El pronóstico de estos pacientes es malo, pues la mayoría requieren NP permanente y son candidatos a trasplante intestinal ^{8, 10}. Entre estas patologías se encuentran:

- Enfermedad de inclusión de microvellosidades (EIMV): se caracteriza por anomalías morfológicas de los enterocitos consistentes en atrofia de las microvellosidades en los enterocitos maduros y una acumulación apical de numerosos gránulos secretores en los enterocitos inmaduros. En el interior de los enterocitos se identifican cuerpos de inclusión muy característicos que contienen microvellosidades ¹¹⁵ (Figura 2).

Figura 2. Microscopía electrónica en biopsia yeyunal: inclusiones intracitoplasmáticas de microvellosidades (cedida por el Dr. J. Larrauri)



- Displasia epitelial intestinal o enteropatía en penachos: en esta entidad las anomalías en la membrana del enterocito son consecuencia de la expresión anómala de la desmogleína e integrinas $\alpha 2$ y $\beta 4$ ^{10, 116}.

5.2 ETIOLOGÍA NEONATAL

Enterocolitis necrotizante

En la mayoría de la series publicadas constituye la primera causa de Síndrome de Intestino Corto y es la que asocia peor pronóstico ¹¹⁷. El aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros ha producido un incremento de los cuadros de ECN, cuya incidencia, estimada en 1 a 3 casos por cada 1.000 nacidos vivos, se eleva a menor edad gestacional y peso al nacer ¹¹⁸. Se trata de un cuadro de etiología desconocida que se

manifiesta por intolerancia digestiva, distensión abdominal y heces con sangre, entre otros síntomas ¹¹⁹. Entre un 23 a un 70% de los pacientes con ECN precisan tratamiento quirúrgico con resección del segmento intestinal necrosado, con una incidencia de SIC del 8 al 23% de los pacientes con ECN intervenidos ^{61, 119}.

Vólvulo intestinal

La malrotación intestinal, diagnosticada normalmente en el primer año de vida, puede producir torsión del mesenterio causando un vólvulo intestinal con isquemia de un segmento de intestino. El vólvulo puede producirse en el periodo prenatal o en cualquier edad hasta la etapa adulta como consecuencia de procesos inflamatorios, adhesiones o tumores. Un 2% de los vólvulos desarrollan SIC, normalmente con una longitud intestinal residual suficiente para tener un buen pronóstico ^{120, 121}.

5.3 ETIOLOGÍA POSTNATAL

Enfermedad de Crohn

La incidencia de enfermedad de Crohn es del 0,7 al 14,6 por cada 100.000 habitantes ¹²², con una incidencia de casos de SIC de entre 0,1 y 4% en pacientes con enfermedad de Crohn. A pesar de que el número de casos de enfermedad de Crohn está aumentando a nivel mundial, la incidencia de SIC en estos pacientes ha disminuido gracias a los avances médicos y quirúrgicos en su tratamiento. La actividad de la enfermedad de Crohn es el factor pronóstico más importante en los pacientes que desarrollan SIC ^{61, 123}.

Otras causas de SIC infantil

Otras patologías que producen resecciones intestinales en la edad pediátrica son ¹:

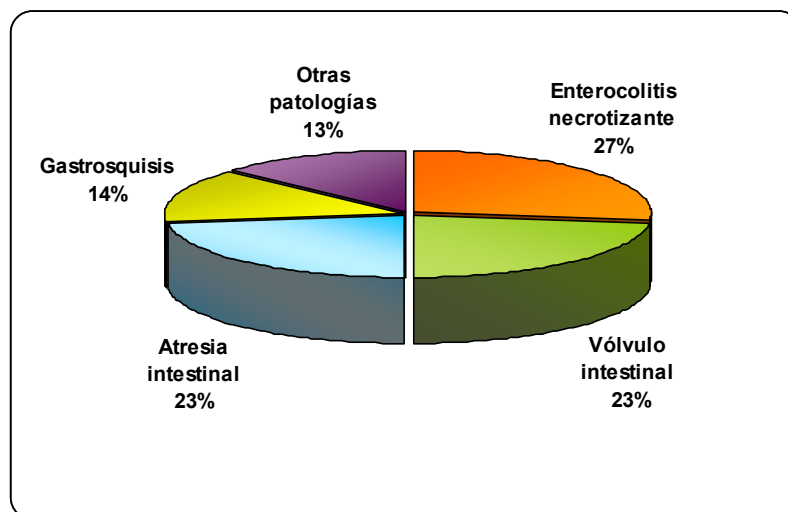
- Alteraciones vasculo-isquémicas (embolismo o trombosis de vasos mesentéricos). El daño vascular relacionado con tumoraciones como el linfangioma, hemangioma o teratoma puede precisar de resección quirúrgica.

- Traumatismos abdominales.
- Íleo y peritonitis meconial.
- Tumores intraabdominales invasivos como los tumores desmoides, asociados a la poliposis adenomatosa familiar, que infiltran el mesenterio.
- Evisceración: por accidente con cortacéspedes o desagüe de la piscina.
- Enteritis post-radiación.

5.4 INCIDENCIA DE LAS PATOLOGÍAS ORIGEN DEL SIC

La literatura médica aporta cifras dispares en cuanto a la incidencia de las diferentes etiologías del Síndrome de Intestino Corto. Un metaanálisis internacional que incluye 871 casos de SIC concluye que la primera causa de SIC es la enterocolitis necrotizante (27%) seguida de la atresia yeyuno-ileal (23%) y el vólvulo intestinal (23%), todas ellas patologías propias del periodo neonatal ⁶¹.

Gráfico 1. Etiología del SIC en la edad pediátrica ⁶¹



La siguiente tabla recoge los resultados de los estudios más significativos publicados a nivel mundial sobre etiología del SIC en niños (Tabla 4). Es de destacar que las series no coinciden en la causa más frecuente de SIC, variando ésta entre la enterocolitis necrotizante, la atresia intestinal y el vólvulo. Esta discrepancia viene determinada por

las diferentes edades de los enfermos incluidos en las series, en algunos casos sólo neonatos. Por este motivo la incidencia de enterocolitis necrotizante como origen del SIC muestra una gran variabilidad con cifras comprendidas entre el 12,5% y 71,4%.

Tabla 4. Etiología SIC en la edad pediátrica. Estadística mundial

AUTOR (PERIODO ESTUDIO)	Nº CASOS	PAÍS	ETIOLOGÍA DEL SIC (%)					
			ECN	Atresia yeyuno-ileal	Vólvulo intestinal	Gastrosquisis	Enf. de Hirschprung	Otras patologías
Wilmore ²⁵ (1955-72)	50	EEUU	-	28	58	8	-	6
Grosfeld ¹²⁴ (1972-84)	60	EEUU	40	21,7	16,7	8,3	11,7	1,7
Anagnostopoulos ¹²⁵ (1975-89)	59	Grecia	40	21,7	16,7	8,3	11,7	-
Dorney ¹²⁶ (1977-84)	13	EEUU	15,4	27,1	46,1	7,7	-	7,7
Caniano ¹²⁷ (1978-87)	14	EEUU	14,3	42,8	7,1	35,7	-	-
Galea ¹²⁸ (1978-88)	64	EEUU	21,9	31,2	31,2	15,6	-	-
Georgeson ¹²⁹ (1978-90)	52	EEUU	50	11,5	9,6	21,2	5,8	1,9
Thompson ⁵ (1980-94)	112	EEUU	33,0	20,5	32,1	-	-	14,3
Kaufman ¹³⁰ (1976-96)	49	EEUU	40,8	24,5	16,3	18,4	-	-
Weber ¹³¹ (1980-94)	21	EEUU	71,4	9,5	9,5	9,5	-	-
Andorsky ⁷⁶ (1985-98)	30	EEUU	43,3	30	10	16,7	-	-
Bueno ¹¹⁷ (1990-98)	257	EEUU	21,8	14,4	23,3	16,3	4,7	19,4
De Agustin ¹³² (1995-97)	8	España	12,5	-	25	12,5	37,5	12,5
Wales ¹³³ (1997-98)	40	Canadá	35	10	10	12,5	2,5	30
Sigalet ⁹ (1999-00)	11	Canadá	27,3	54,5	-	9,1	9,1	-
Koffeman ⁶¹ (2003)	871	Mundial	27	23	23	14	4	8
Goulet ¹⁰⁷ (1975-91)	87	Francia	14	39	24	14	-	9,2
Colomb ⁸⁸ (1980-99)	141	Francia	16	24	20	16	13	*

(*) No incluye POCl, ni enteropatías congénitas

6. CLÍNICA

El cuadro clínico característico de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto es el de malabsorción, situación que conlleva pérdida de macro y micronutrientes junto con una alteración del equilibrio hidroelectrolítico del organismo. La sintomatología del SIC es muy variada predominando la diarrea de origen multifactorial (osmótica, secretora, motora) junto con síntomas como la anorexia, vómitos, distensión abdominal y cuadros de deshidratación². El paciente desarrolla malnutrición progresiva con retraso del crecimiento¹¹.

La longitud y el segmento intestinal resecado son factores determinantes en las manifestaciones clínicas del SIC (Tabla 5)⁴.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en el SIC

SEGMENTO RESECADO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DUODENO	<ul style="list-style-type: none"> - Tetania: hipocalcemia, hipomagnesemia - Anemia ferropénica: hiposideremia - Anemia megaloblástica: déficit ácido fólico - Déficit vitaminas liposolubles (ADEK): hemeralopía, raquitismo, osteomalacia, hemorragias - Déficit vitaminas hidrosolubles (B y C): lesiones dérmicas, glositis, polineuropatía
YEYUNO	<ul style="list-style-type: none"> - Deshidratación hiponatrémica. Hipopotasemia - Diarrea osmótica - Malnutrición calórico-proteica - Déficit vitaminas lipo e hidrosolubles - Enfermedad péptica: hipergastrinemia
ÍLEON	<ul style="list-style-type: none"> - Deshidratación - Esteatorrea: disminución de sales biliares - Diarrea secretora / diarrea motora (tránsito intestinal acelerado) - Anemia megaloblástica: déficit vitamina B12 - Sobrecrecimiento bacteriano - Hiperxaliuria. Nefrolitiasis - Colelitiasis

SEGMENTO RESECADO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
VÁLVULA ILEOCECAL	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrecrecimiento bacteriano - Diarrea motora (tránsito intestinal acelerado) - Disfunción hepática
COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Deshidratación severa: hipovolemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia - Diarrea motora: tránsito intestinal acelerado - Hemorragias: déficit vitamina K

6.1 DIARREA

El síntoma principal del Síndrome de Intestino Corto es la diarrea, más acusada en la etapa inicial pudiendo alcanzar hasta los 10 litros al día. La pérdida de superficie absorbente tras la resección quirúrgica produce deplección de sodio y agua, hipopotasemia y acidosis metabólica por la pérdida aumentada de bicarbonato por las heces. En su desarrollo están implicados diversos factores ^{2, 86}:

- Diarrea secretora: en los pacientes con resección ileal menor de 100 cm. y colon intacto, las sales biliares malabsorbidas son desconjugadas por las bacterias estimulando la secreción de agua y electrolitos en el colon ⁴. Los AGCC producidos por las bacterias intestinales y la llegada de antibióticos al colon también estimulan la secreción a este nivel. En cambio, si la resección ileal supera los 100 cm., se produce una deplección de sales biliares no compensada por el aumento de su síntesis hepática. Este déficit afecta a la absorción de grasas y conduce a la aparición de esteatorrea.
- Diarrea osmótica: los productos no absorbidos en el intestino delgado como los hidratos de carbono, retienen agua por su acción osmótica y aumentan la diarrea en pacientes con SIC.

- Diarrea motora: la aceleración del tránsito intestinal en estos pacientes reduce el tiempo de contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, favoreciendo la diarrea por fracaso de absorción⁸⁶. Entre los factores que más favorecen el aumento de la motilidad se encuentran la pérdida del mecanismo de “freno ileal” y las sales biliares desconjugadas a nivel del colon.

6.2 ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS

Los cuadros de deshidratación y alteraciones electrolíticas, más habituales en los primeros momentos tras la resección, son más graves cuando se reseca el íleon y adicionalmente un segmento de colon. Las principales alteraciones desarrolladas son:

- Deshidratación hiponatrémica: los pacientes con menos de 100 cm. de yeyuno residual tienen un alto riesgo de deshidratación hiponatrémica, pudiendo ocasionar la aparición de un shock hipovolémico en los casos más graves⁶⁴.
- Hipopotasemia: esta alteración puede surgir en el periodo inicial, siendo poco frecuente en etapas posteriores excepto en casos de yeyuno remanente menor de 50 cm.⁵². En casos de hipopotasemia mantenida es preciso descartar déficit de magnesio o una deplección crónica de sodio con hiperaldosteronismo secundario.

6.3 DEFICIENCIAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS

El segmento intestinal reseca condiciona la aparición de la clínica específica derivada de la malabsorción de micronutrientes, minerales y elementos traza.

Micronutrientes

El déficit de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) es frecuente en pacientes con SIC debido a la esteatorrea. Aunque existen pocos casos descritos, los enfermos con déficit de *vitamina A* pueden llegar a presentar hemeralopía y xeroftalmia, con progresión hacia una úlcera corneal con pérdida permanente de visión¹³⁴. Por otra parte, el déficit de *vitamina D* no tratado puede conducir a defectos de mineralización ósea como

osteomalacia y raquitismo en estos pacientes ⁶³. Respecto al déficit de *vitamina E*, se describen cuadros de hemólisis y neuromiopatía degenerativa, con aparición de hiporreflexia, ataxia truncal, neuropatía periférica y oftalmoplejía ^{70, 135}. Para determinar su concentración sérica es preciso calcular la ratio “Vitamina E sérica / Lípidos totales”, puesto que debido a que la concentración sérica de vitamina E refleja la concentración de lípidos, pueden aparecer niveles bajos en relación con la presencia de esteatorrea ¹³⁶. Por último, el déficit de *vitamina K* conlleva riesgo de sangrado, equimosis y púrpura.

Al contrario que el déficit de vitaminas liposolubles, la carencia de vitaminas hidrosolubles como la B1, B2, B6 y vitamina C es poco frecuente en pacientes con SIC⁵². Sin embargo, estos enfermos pueden presentar déficit de vitamina B12 y ácido fólico con aparición de anemia megaloblástica y alteraciones neurológicas. Existen casos aislados descritos de déficit de vitamina B1 con aparición de encefalopatía de Wernicke, beriberi, parestesias y alcalosis metabólica severa ^{86, 137}. Por último, el déficit de biotina es raro, asociando cuadros de dermatitis, alopecia, letargia, hipotonía y acidosis láctica¹³⁸.

Minerales

Alteraciones como la hipocalcemia e hipomagnesemia conllevan la aparición de tetania. Otra consecuencia del déficit de calcio es la hiperoxaliuria que favorece la nefrolitiasis de oxalato cálcico ^{72, 139}. Su asociación con el déficit de fósforo determina la aparición de osteopenia, osteoporosis y raquitismo. Para su prevención es aconsejable analizar los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina de forma periódica con realización de densitometrías óseas cada seis meses ¹⁰.

Se puede desarrollar deficiencia de magnesio a pesar de concentraciones séricas normales de magnesio inicialmente, por lo que es adecuado medir las pérdidas de

magnesio en orina ¹⁴⁰. Este déficit de magnesio puede aumentar el déficit de calcio por disminuir la secreción de hormona paratiroidea ⁵¹.

El déficit de hierro es raro en ausencia de hemorragia si no existen duodenostomías. Al ser pacientes politransfundidos tienen ferritina alta, con un mal uso de sus depósitos. El déficit de fósforo no está descrito en pacientes con SIC ⁸.

Metales traza

Entre los elementos traza el déficit de zinc es el más frecuente por las pérdidas ocasionadas con la diarrea. Su disminución produce alteraciones en el crecimiento, disfunción de la inmunidad celular y retraso en la cicatrización de las heridas ^{141, 142}. La diarrea también puede producir déficit de selenio con el desarrollo de cardiomiopatía, neuropatía periférica, debilidad muscular proximal y macrocitosis ¹⁴³.

La deficiencia de cromo es muy rara en pacientes con SIC debido al cromo que aportan las actuales soluciones de NP. Por el contrario, puede existir riesgo de nefrotoxicidad por exceso de cromo ¹⁴⁴.

7. TRATAMIENTO DEL SIC

El tratamiento de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto tiene como objetivos proporcionar un estado nutricional adecuado para mantener un crecimiento normal, evitar las alteraciones hidroelectrolíticas, y promover la adaptación del intestino residual lo suficiente para conseguir la independencia de la NP ^{1, 8}. Se busca también la prevención y el tratamiento de las complicaciones que aparecen en la evolución de estos enfermos.

Este proceso es enormemente complejo y en él cobra especial trascendencia la evolución en los primeros 4-12 meses por su implicación en la supervivencia posterior del paciente ⁷⁷.

Actualmente, el tratamiento del SIC se basa en tres pilares básicos:

- Soporte nutricional: un alto porcentaje precisa de la administración de NP de forma prolongada, con introducción de forma progresiva de la nutrición enteral ¹⁰.
- Programa de Rehabilitación Intestinal: se trata de un conjunto de medidas encaminadas a promover la adaptación del intestino residual consiguiendo la suspensión o reducción de las necesidades de NP. Consiste en una nutrición enteral individualizada, con administración de factores tróficos intestinales en algunos casos, tratamiento médico adecuado y técnicas quirúrgicas de reconstrucción autóloga ^{4, 145}.
- Trasplante intestinal: constituye la única opción terapéutica en un grupo de enfermos ¹⁴⁶.

7.1 UNIDADES DE REHABILITACIÓN INTESTINAL

En los últimos años se ha evidenciado que los mejores resultados en el tratamiento del Fracaso Intestinal se consiguen gracias a la intervención de un equipo multidisciplinar especializado en esta patología. Este hecho ha originado la creación de

Unidades Médicas específicas, denominadas Unidades de Rehabilitación Intestinal (URI, en adelante) para el tratamiento de los pacientes con FI originado por el SIC u otras causas^{6, 77, 147}.

Los primeros resultados constatan una mejor atención de los sujetos en situación de FI, con una reducción concomitante de los costes económicos derivados de su tratamiento. También se ha observado una disminución en la incidencia de complicaciones y mortalidad en los enfermos tratados, con mejoras sustanciales en su calidad de vida^{1, 146}. La información aportada por las primeras URI creadas en Europa ocasionó un gran interés en EEUU por simular esta experiencia¹⁴⁸.

Equipo de las URI

Para el logro de los mejores resultados, las URI deben estar integradas por profesionales con experiencia en esta patología como gastroenterólogos y cirujanos infantiles, médicos intensivistas, radiólogos, nutricionistas, personal de enfermería especializado, farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras y asistentes sociales (Tabla 6)^{1, 6}.

Tabla 6. Equipo de las Unidades de Rehabilitación Intestinal (URI)

UNIDADES DE REHABILITACIÓN INTESTINAL	
EQUIPO MÉDICO	<ul style="list-style-type: none"> - Gastroenterólogos infantiles - Cirujanos especializados en la reconstrucción autóloga del intestino y distintas modalidades de TI - Médicos de la Unidad de Cuidados Intensivos - Radiólogos - Psiquiatras
EQUIPO DE ENFERMERÍA	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermería especializada en ostomías y cuidados de heridas y fístulas - Enfermería especializada en soporte nutricional parenteral y enteral
OTROS PROFESIONALES	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacéuticos especializados en terapias inmunosupresoras y fórmulas de NP - Psicólogos - Asistentes sociales

Funciones de las URI

La misión de estas unidades consiste en reducir o eliminar la necesidad de NP de los enfermos con Fracaso Intestinal, mediante la aplicación de un plan individualizado de medidas dietéticas, médicas o quirúrgicas, tratando simultáneamente de mejorar la calidad de vida y minimizar los costes del tratamiento y las complicaciones ⁶. Entre las principales funciones podemos destacar ⁶⁰:

- *Valoración física*: análisis del estado nutricional del enfermo mediante el estudio de los compartimentos corporales.
- *Valoración bioquímica*: la evaluación seriada de las pérdidas hidroelectrolíticas, así como estudios dinámicos de cuantificación de las pérdidas fecales, pueden informar de la capacidad absortiva del intestino residual. La determinación de los niveles de citrulina también es de utilidad en esta valoración ¹⁶.
- *Estudios radiológicos seriados*: la radiología permite el diagnóstico y tratamiento precoz de defectos de la mineralización ósea, mientras que la ecografía es de utilidad en el diagnóstico de complicaciones hepáticas ¹.
- *Tratamiento nutricional*: se deben desarrollar programas de NP domiciliaria así como un soporte enteral y/o vía oral individualizado con nutrientes específicos (glutamina, AGCC) y factores de crecimiento intestinal (GH y GLP-2) para mejorar la absorción intestinal ^{4, 145, 149}.
- *Tratamiento quirúrgico*: incluyendo técnicas de reconstrucción autóloga del intestino y las diferentes modalidades del trasplante intestinal.
- *Tratamiento farmacológico*.
- Tratamiento de las *complicaciones* del Fracaso Intestinal.
- *Educación* del paciente y los cuidadores.

- Soporte psicosocial: es de suma importancia al tratarse de una enfermedad crónica y grave que obliga a hospitalizaciones prolongadas.

Criterios de referencia a las URI

La reciente creación de estas Unidades especializadas hace que aún no exista un consenso firme sobre los criterios de derivación de los pacientes pediátricos con FI a un Centro con experiencia en esta terapia. Sin embargo, el traslado del paciente en el momento adecuado es de suma importancia, pues maximiza sus posibilidades de rehabilitación y permite la realización de un trasplante intestinal, si lo precisa, en las mejores condiciones posibles ²¹.

De forma genérica, se ha propuesto la derivación de pacientes a estas Unidades en las siguientes circunstancias ^{117, 150}:

- Enfermos adultos o pediátricos con resección yeyuno-ileal en los que es previsible la dependencia de la NP de forma indefinida.
- Enfermos con sepsis derivada de catéter con infecciones metastásicas.
- Colestasis intermitente asociada a sepsis o colestasis persistente en los primeros seis meses de vida sin tolerancia a la nutrición enteral.
- Trastornos motores digestivos con deterioro progresivo.
- Pacientes que no se adaptan adecuadamente y desarrollan trombopenia progresiva.

A nivel nacional, el D. López-Santamaría propone los siguientes criterios de referencia a las Unidades de Rehabilitación Intestinal (Tabla 7) ¹⁵¹.

Tabla 7. Propuesta de criterios de referencia a las URI en España ¹⁵¹

CRITERIOS DE REFERENCIA GENERALES	
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermos en situación de FI con características de irreversibilidad <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no logran iniciar la NP domiciliaria - Alteraciones persistentes de la función hepática - Dificultad en la viabilidad de accesos venosos (trombosis) 	
CRITERIOS DE REFERENCIA EN LA INFANCIA	
RELATIVOS A LA ENFERMEDAD <ul style="list-style-type: none"> - Lesión arteria mesentérica superior secundaria a resecciones masivas y/o traumatismos - Aganglionismo subtotal - Trastornos congénitos del epitelio intestinal - Síndrome de Berdon - Trastornos de historia natural difícil de precisar y que comienzan a mostrar mala evolución 	CRITERIOS CLÍNICOS <ul style="list-style-type: none"> - Administración de NP de forma prolongada. Se propone contactar con la URI cuando un niño lleve más de 6 semanas en NP, (aunque no sea referido en ese momento) - Bilirrubina sérica mantenida > 3mg/dl ¹⁵² - Un episodio de trombosis del sistema venoso profundo
CRITERIOS DE REFERENCIA EN NIÑOS MAYORES	
RELATIVOS A LA ENFERMEDAD <ul style="list-style-type: none"> - Lesión arteria mesentérica superior secundaria a resecciones masivas y/o traumatismos - Pacientes con fístulas intestinales múltiples - Tumores desmoides - Casos de abdomen congelado - Trastornos de historia natural difícil de precisar y que comienzan a mostrar mala evolución 	CRITERIOS CLÍNICOS <ul style="list-style-type: none"> - Fracaso soporte nutricional (pérdida mantenida de peso, albúmina sérica inferior a 3 mg/dl) - Bilirrubina sérica >3mg/dl y/o signos de hipertensión portal ²¹ - Dos episodios de trombosis del sistema venoso profundo o enfermos con trombosis de la vena cava inferior

7.2 SOPORTE NUTRICIONAL

El soporte nutricional del paciente con Síndrome de Intestino Corto debe proporcionar macro y micronutrientes adecuados para prevenir la malnutrición energética y deficiencias específicas de nutrientes, así como fluidos y electrolitos que eviten episodios de deshidratación y alteraciones del equilibrio ácido-base⁸.

Como objetivos primordiales en el tratamiento de estos pacientes se incluyen conseguir un crecimiento adecuado y la supervivencia a largo plazo mediante nutrición parenteral y enteral. Se trata de un proceso progresivo que se inicia con la nutrición vía parenteral, añadiendo con posterioridad nutrición enteral en cantidades crecientes y suspendiendo finalmente la NP incluyendo ya una dieta oral¹⁴⁵. En estos periodos se debe prestar especial cuidado al mantenimiento de los accesos venosos, pues constituyen un elemento esencial para el tratamiento⁷⁷.

7.2.1 NUTRIENTES

7.2.1.1 MACRONUTRIENTES

La mayor parte de los macronutrientes, comprendiendo lípidos, proteínas e hidratos de carbono, se absorben en el primer tercio del intestino delgado, continuando la absorción en tramos más distales si el colon está preservado⁶⁰.

LIPIDOS

La alta densidad calórica de las grasas (9,0 Kcal/gramo) comparada con los hidratos de carbono (4,0 Kcal/gramo) hacen de los lípidos una importante fuente de energía⁸. Se estima que una persona sana absorbe más del 98% de los lípidos que en un momento determinado se encuentran en la luz intestinal: la acción conjunta de las enzimas pancreáticas y de las sales biliares conduce a la formación de liposomas y/o micelas que son absorbidas por los enterocitos.

Tras la resección intestinal, aunque se afecte globalmente la absorción de todos los nutrientes, la absorción de lípidos es la más perjudicada debido a la confluencia de diversos factores como la pérdida de superficie absorptiva, la alteración de la circulación enterohepática, la disminución de la cantidad de ácidos biliares y la insuficiencia pancreática relativa. La malabsorción de lípidos ocasiona de forma casi constante la aparición de esteatorrea en el paciente con SIC ³.

En el tratamiento del SIC inicialmente se recomendaba una dieta baja en grasas al principio de la terapia, puesto que se observó que los ácidos grasos de cadena larga malabsorbidos aumentaban la secreción de agua en el colon. Sin embargo, posteriores estudios en ratas han demostrado que la exposición a una dieta rica en grasas aumenta la capacidad de absorción del intestino remanente y favorece la adaptación ⁷⁹. La publicación de estudios con resultados discordantes hace que actualmente unos autores recomienden la restricción de grasas en pacientes con colon preservado, mientras que otros, bajo el auspicio de la Asociación Americana de Gastroenterología, aconsejan no restringir los lípidos hasta obtener resultados más concluyentes ^{2, 86}.

Triglicéridos

Los Triglicéridos de Cadena Media (MCT) constituyen un suplemento nutricional energético muy útil por sus propiedades ideales de permeabilidad y difusibilidad, ya que son absorbidos por la mucosa intestinal, incluso en ausencia de ácidos biliares y lipasa pancreática ¹⁰. Otra característica de estos lípidos es que son segregados por el enterocito hacia el torrente circulatorio directamente (sistema porta), no requiriendo ser incorporados a lipoproteínas para su secreción.

No obstante, aunque el aporte lipídico con MCT tenga una mejor absorción, la administración conjunta de Triglicéridos de Cadena Larga (LCT) es beneficiosa por su mayor efecto trófico sobre la Adaptación Intestinal, ya que estimula la producción de

hormonas gastrointestinales ⁸. Además, los LCT, con menor osmolaridad, aportan más calorías (9 Kcal/gramo) que los MCT (8,3 Kcal/gramo) y son una fuente importante de ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico y el araquidónico, precursor, éste último, de prostaglandina E2 que favorece la Adaptación Intestinal ¹⁵³.

Las soluciones de lípidos usadas habitualmente como Intralipid[®] o Clinoleic[®], que contienen LCT, tienen como desventaja producir un aumento de la cifra de bilirrubina directa (al desplazarla de su unión con la albúmina) y favorecer la aparición de hipertrigliceridemia por el fosfolípido que se usa de surfactante. En este sentido, otras emulsiones utilizadas, como el Lipofundin MCT/LCT[®], con mezcla de ambos triglicéridos, constituyen una fuente de energía idónea, especialmente en estados de deficiencia de sales biliares y/o lipasa pancreática ¹⁰. Actualmente se recomienda una concentración de las soluciones lipídicas al 20% por producir un menor aumento de los niveles de lípidos en plasma y tener una relación triglicéridos/fosfolípidos más adecuada ¹⁵⁴.

Ácidos grasos

La velocidad de absorción de los ácidos grasos depende de la longitud de su cadena y de su grado de saturación. Así, los ácidos grasos insaturados son absorbidos más eficazmente que los saturados y los ácidos grasos de cadena corta mejor absorbidos que los de cadena larga.

El uso de dietas enriquecidas con AGCC (acetato, propionato y butirato) se basa en que son absorbidos rápidamente por la mucosa intestinal, poseen un alto contenido calórico, estimulan la absorción colónica de agua y sodio y son tróficos para la mucosa intestinal. La fibra de la dieta es la fuente principal de sustratos que al fermentar producen AGCC ¹⁵⁵.

PROTEÍNAS

Las proteínas de la dieta son digeridas en primer lugar por las proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales y después absorbidas como tripéptidos y dipéptidos. La absorción de este macronutriente es la que menos se ve afectada en los pacientes sometidos a un resección intestinal ⁸⁶.

No existe conformidad sobre la conveniencia de recomendar la administración de proteínas intactas, hidrolizados de proteínas o aminoácidos libres. Inicialmente se intuyó que las proteínas predigeridas, por su menor tamaño, serían mejor absorbidas aportando mayores beneficios, pero los estudios realizados al respecto han demostrado que las dietas oligo-monoméricas presentan similar eficacia que las dietas poliméricas en estos enfermos ^{10, 156, 157}. Este hecho se ha atribuido a que la absorción de las proteínas no se ve afectada significativamente por la disminución de la superficie de absorción.

Actualmente no se recomienda el empleo rutinario de dietas elementales o hidrolizadas en los pacientes con SIC, excepto en el primer año de vida, en el estas fórmulas son beneficiosas para disminuir el riesgo de alergia a las proteínas de leche de vaca ^{76, 145, 158}. Como se refiere más adelante no existe suficiente evidencia para la suplementación en esta patología con el aminoácido glutamina e incluso la administración de arginina, aunque potencia la actividad inmune, parece ser perjudicial sobre el proceso de Adaptación Intestinal ^{79, 159}.

HIDRATOS DE CARBONO

La digestión de los hidratos de carbono, iniciada por las amilasas, finaliza en la superficie mucosa de los enterocitos. Todos los monosacáridos formados penetran en la célula intestinal por un mecanismo de transporte activo gracias a los transportadores de membrana, excepto en el caso de la fructosa que lo hace mediante difusión facilitada.

Los pacientes con SIC y colon intacto anastomosado se benefician de dietas enterales ricas en hidratos de carbono complejos ⁷³. Los hidratos de carbono no absorbibles, como la fibra soluble (avena, psyllium) y el almidón, pasan sin digerir al colon, donde las bacterias los fermentan convirtiéndolos en hidrógeno, metano y AGCC, principal nutriente para los colonocitos ¹⁶⁰. Esto reduce la pérdida de energía fecal hasta en 310-740 Kcal/día si reciben una dieta con un 60% de hidratos de carbono, debido a que el colon intacto puede absorber entre 500 y 1.000 Kcal/día a partir de la fibra de la dieta. Por el contrario, si el colon está resecao, el aporte de hidratos de carbono debe ser bajo ya que por su efecto osmótico pueden favorecer la diarrea ⁷³.

Con relación a la lactosa, ésta suele ser bien tolerada en pacientes con SIC excepto en resecciones amplias de yeyuno. La mayor concentración de disacaridasas se localiza en el yeyuno proximal, por lo que si este segmento está preservado, no es necesaria la dieta sin lactosa que además tiene la desventaja de tratarse generalmente de dietas bajas en calcio ¹⁶¹. La cantidad de lactosa contenida en un vaso de leche (9-12 gramos) es generalmente bien tolerada, incluso en pacientes con yeyunostomía ¹⁶².

7.2.1.2 MICRONUTRIENTES

Los pacientes con Síndrome de Intestino Corto requieren una monitorización periódica de los niveles de micronutrientes, sobre todo cuando no reciben soporte nutricional vía parenteral, para detectar déficits específicos que deben ser suplementados (Tabla 8) ⁸⁶.

Vitaminas liposolubles

Como se ha referido, el déficit de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) es frecuente en enfermos con SIC debido a la malabsorción de los lípidos con aparición de esteatorrea ¹⁶³. El tratamiento con colestiramina puede aumentar el déficit de estas vitaminas por su efecto quelante de las sales biliares, ya que al producir insuficiencia de

ácidos biliares exacerba la esteatorrea ^{67, 164}. El suplemento vitamínico se realiza en forma de preparaciones líquidas, incluso a veces vía parenteral, por el déficit de absorción de comprimidos.

- Vitamina A: ante niveles disminuidos se debe iniciar el tratamiento con 10.000-50.000 UI/día vía oral o parenteral ⁸. Debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática ya que puede resultar hepatotóxica.
- Vitamina D: la falta de exposición a la luz solar aumenta las necesidades de vitamina D en estos pacientes respecto a las cantidades diarias recomendadas. Se trata con preparaciones orales de colecalciferol o vitamina D₃ (1.200-5.000 UI/día) ó 1,25 dihidroxivitamina D₃ (0,05-0,2 µg/kg/día) ⁷⁰.
- Vitamina E: su déficit precisa de la administración de tocoferol vía oral (50-200 mg/día) o vía parenteral (100 mg., 1-2 veces al mes).
- Vitamina K: se observa déficit de vitamina K en pacientes sin colon residual o tras la administración de antibióticos de amplio espectro. Su tratamiento se realiza con aportes de 10 mg. semanales vía subcutánea o intramuscular ^{56, 86}.

Vitaminas hidrosolubles

Los enfermos con SIC no suelen precisar tratamiento con vitaminas hidrosolubles a excepción de la vitamina B12. En el caso de resecciones superiores a 60-100 cm. de íleon terminal es necesario un suplemento de vitamina B12 en dosis de 100-300 µg. al mes vía subcutánea o intramuscular ^{2, 71}. El déficit de ácido fólico en resecciones de yeyuno proximal se trata con aportes de 1 mg. al día ¹⁶⁵.

Ante la sospecha clínica de un déficit de vitamina B1 se debe iniciar el tratamiento empírico con 100 mg. al día de tiamina vía parenteral ¹³⁷. En casos de déficit de biotina se suplementará con 0,3 a 1 mg. diario ¹³⁸.

Minerales

En pacientes con SIC que no reciben NP se recomienda dar suplementos de calcio oral (800-1.200 mg/día) para compensar la absorción de calcio disminuida y prevenir la nefrocalcinosis por su unión al oxalato ⁷².

Los suplementos de sales de magnesio presentan la desventaja del efecto catártico que produce su administración vía oral ⁸⁶. Se ha propuesto la administración de heptogluconato de magnesio (solución 30 mmol/L/día) por su mejor tolerabilidad, pudiendo añadirse sulfato de magnesio vía parenteral (12 mmol/L, 1-3 veces por semana) si se precisa mayor aporte ¹⁶⁶.

Elementos traza

Ante la sospecha clínica de déficit de zinc se debe administrar de forma empírica sulfato de zinc vía oral (220-440 mg/día) o suplementos de zinc en la NP ¹⁴¹. En casos de déficit de selenio se suplementa vía oral (60-100 µg/día) o parenteral ¹⁴³.

Los pacientes con SIC no requieren de forma rutinaria aportes de hierro o cromo ¹⁴⁴. Si es necesario el aporte de hierro se realizará preferiblemente vía intramuscular, aunque en pacientes con catéter venoso central puede administrarse vía intravenosa en perfusión lenta y diluida, existiendo el riesgo de reacción anafiláctica potencialmente grave.

Tabla 8. Dosis de micronutrientes requeridas en pacientes con SIC ⁸⁶

MICRONUTRIENTE	DOSIS	VÍA
Vitamina A	10.000-50.000 UI/día	Oral
Vitamina D	Colecalciferol 1.200-5.000 UI/día	Oral
Vitamina E	Tocoferol 50-200 mg/día	Oral
Vitamina K	10 mg /semana	Sc, im,iv
Vitamina C	200-500 mg/día	Oral
Vitamina B12	100-300 µg/mes	Sc o im

MICRONUTRIENTE	DOSIS	VÍA
Calcio	800-1.200 mg/día	Oral
Gluconato de Mg	54 mg Mg elemental 3-4 dosis / día	Oral
Sulfato de Mg	290 mg Mg elemental 1-3 dosis / sem	Im o iv
Zinc	220-440 mg/día	Oral
Selenio	60-100 µg/día	Oral o iv

7.2.2 NUTRICIÓN PARENTERAL

La Nutrición Parenteral constituye la primera línea del tratamiento del paciente con Síndrome de Intestino Corto. El exitoso desarrollo en las últimas décadas de nuevas fórmulas ha conseguido disminuir la morbi-mortalidad de esta patología, origen de un número creciente de pacientes con NP prolongada. La vía ideal de infusión de la NP es el catéter de una luz en la vena cava superior o inferior, intentando minimizar el riesgo de trombosis e infecciones ¹⁶⁷.

Deben evaluarse con gran cuidado las necesidades calóricas del paciente desde el inicio de la NP Total (NPT, en adelante). De forma general, en adultos se propocionan entre 25 y 35 Kcal/kg/día, con aportes mayores en niños acordes a su edad ^{52, 86}. Existe controversia sobre si el aporte calórico se debe calcular en base al peso actual del enfermo o sobre la estimación de su peso ideal ¹⁶⁸.

El contenido de la fórmula de NTP debe incluir ¹⁶⁹:

- **Lípidos:** deben suponer un 20-30% del aporte calórico total, aunque esta cantidad puede aumentarse en pacientes con intolerancia a la glucosa. Los aportes máximos diarios recomendados en NP son 3-4 g/kg/día en lactantes y 2-3 g/kg/día en niños. Inicialmente se ciclaban por separado los lípidos y el resto de nutrientes en secuencia 3:1, pero en la actualidad se administran a la vez en las llamadas mezclas ternarias, disminuyendo la manipulación y por lo tanto el riesgo de infección.

Se deben monitorizar los niveles séricos de triglicéridos manteniendo valores óptimos inferiores a 250 mg/dl en lactantes y 400 mg/dl en niños mayores ^{11, 86}.

- Aminoácidos: los aportes recomendados son entre el 12 y el 16% del valor calórico total, con cifras variables acordes a su edad (niños menores de dos años 2,5 g/kg/día; niños desde 2 años hasta la adolescencia 1,5-2,0 g/kg/día; adolescentes 1,0-1,5 g/kg/día)⁸.
- Hidratos de carbono: los aportes de este macronutriente deben constituir el 50-60% del aporte calórico, evitando la administración excesiva de calorías en forma de hidratos de carbono por su relación con la aparición de disfunción hepática. Ésta se desarrolla cuando los hidratos de carbono rebasan su capacidad de oxidación en el hígado (5-7 mg/Kg/min), convirtiéndose en lípidos que quedan depositados en éste ^{11, 170}. La glucosa debe controlarse al inicio de forma diaria, manteniendo valores inferiores a 160 mg/dl y evitando la aparición de hiperglucemia.

El volumen de la NPT debe compensar las pérdidas de fluidos y electrolitos aportando en la fórmula las vitaminas, minerales y oligoelementos necesarios para mantener niveles séricos normales de estas sustancias. De forma estándar la solución de NP proporciona al inicio las siguientes cantidades de electrolitos: sodio 2-4 mEq/kg/día, potasio 1-3 mEq/kg/día, cloro 2-4 mEq/kg/día, calcio 10-25 mg/kg/día, fósforo 10-30 mg/kg/día, magnesio 3-6 mg/kg/día y zinc 70-100 µmol/día. En función de las pérdidas registradas suele ser necesario aumentar los aportes basales de potasio y zinc ¹⁶⁹. Los requerimientos de agua se calculan en función de la edad y peso, aplicando la fórmula de Holliday-Segar ¹⁷¹ para las necesidades basales y añadiendo las pérdidas producidas. De forma aproximada en niños de 1 a 2 años se administran 80-120 ml/kg/día; de 3 a 5 años, 80-100 ml/kg/día; de 6 a 12 años, 60-80 ml/kg/día y de 13 a 18 años, 50-70 ml/kg/día ¹¹.

Complicaciones de la NP

La necesidad de mantener una NP prolongada se asocia a una morbilidad significativa, provocando la aparición de colestasis hepática, sepsis por catéter, trombosis venosa, alteraciones metabólicas y enfermedad ósea ^{63, 172, 154}. En pacientes con NPT sin alimentación concomitante por vía enteral se observa disminución del apetito con hipoplasia de la mucosa intestinal ¹⁷³.

Recientemente se ha acuñado el término “Fallo de la NPT” para describir la situación de aparición de complicaciones asociadas a la NPT con riesgo vital, englobando el desarrollo de fibrosis hepática irreversible o cirrosis, la pérdida de accesos venosos profundos por trombosis, septicemias severas recurrentes o fungemias que provocan ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos. La importancia de esta definición es que ha sido adoptada por MEDICARE (Programa nacional de Seguro Médico de EEUU) como indicación para la realización de un trasplante intestinal ¹⁷⁴.

Nutrición Parenteral Domiciliaria

En los últimos años, la introducción de la NP domiciliaria como alternativa a la hospitalización prolongada, ha permitido mejorar la calidad de vida de estos pacientes, disminuyendo las infecciones nosocomiales y complicaciones del catéter ^{81, 92}. La NPD puede iniciarse cuando se estabilizan las necesidades de fluidos y electrolitos. En estos enfermos es necesario obtener un acceso venoso de larga duración mediante un catéter tunelizado (Hickman, Broviac o Groshong) ⁸⁶. Para disminuir la aparición de complicaciones, se necesita de la supervisión por un equipo médico adecuado y la implicación de la familia en los cuidados del paciente.

7.2.3 NUTRICIÓN ENTERAL

En la edad pediátrica, la elección de la dieta se realiza en función de la edad y las características del intestino remanente. El tratamiento inicial consiste en administrar la nutrición enteral de forma continua. La cantidad administrada debe ajustarse a la tolerancia del paciente en función del desarrollo de síntomas, pérdidas fecales, niveles de micronutrientes, peso y estado de hidratación ⁵³.

La experiencia clínica ha confirmado el importante papel de la dieta en el pronóstico de los enfermos con SIC sugiriendo que la optimización de la dieta puede mejorar la absorción intestinal y reducir las necesidades de NP ¹⁷⁵.

Existe controversia sobre el tipo de dieta ideal en estos pacientes. La evidencia actual se basa en el análisis retrospectivo de enfermos con SIC, sin que se hayan realizado hasta la fecha ensayos clínicos randomizados al respecto ¹⁰. De forma genérica se aconseja proporcionar dietas ricas en lípidos, con monitorización de sus niveles séricos, y bajas en hidratos de carbono simples. No obstante, la proporción de macronutrientes aportados va a resultar determinada por la preservación o no del colon (Tabla 9) ¹⁴⁵.

Pacientes con SIC y colon preservado

En pacientes con una resección intestinal de unos 60-100 cm. y colon preservado, se ha estimado que la reabsorción de energía es de un 70%. La absorción de los diferentes componentes de la dieta varía, mientras que el 60-70% de las proteínas se absorben, en el caso de los lípidos e hidratos de carbono la absorción disminuye al 50% ⁶⁵.

No existe acuerdo sobre la proporción óptima de grasas e hidratos de carbono. Algunos autores proponen una restricción de grasas al 20-25% de las calorías totales para evitar el efecto irritante de los AGCC sobre el colonocito, con aumento la diarrea ¹⁷⁶.

Nordgaard y cols. señalan que una dieta rica en hidratos de carbono reduce las pérdidas fecales con aumento de la absorción de energía comparada con una dieta rica en grasas⁷³. Sin embargo, recientemente la Asociación Americana de Gastroenterología aconseja no restringir los lípidos para mejorar la palatabilidad de la dieta y aumentar el aporte calórico, pues no se ha comprobado fehacientemente que las dietas ricas en grasa aumenten el peso de las heces. Se recomienda el aporte de lípidos con una mezcla de MCT/LCT para incrementar los aportes calóricos y evitar el déficit de ácidos grasos esenciales⁵². Se propone que a un paciente con SIC que recibe un aporte de 2.500 Kcal/día, se le pueden aportar entre 360-720 Kcal/día (40-80gr) de lípidos en forma de MCT en vez de los aportes clásicos exclusivos con LCT⁸.

Este grupo de pacientes se beneficia de dietas ricas en hidratos de carbono complejos (hasta un 60% de calorías totales) como fuente adicional de energía tras su transformación en AGCC^{2, 177}. Deben evitarse los hidratos de carbono simples que favorecen la diarrea osmótica. La adición de fibra soluble es beneficiosa, además de por generar AGCC, por retrasar el vaciamiento gástrico⁷³. Se aconseja seguir una dieta baja en oxalatos y evitar el exceso de fibra insoluble que incrementa el volumen fecal con aumento de la excreción de nitrógeno, grasas, calcio, zinc y hierro^{86, 139, 175}.

Pacientes con SIC y colon reseado

En estos pacientes no se realiza restricción de lípidos, recomendando un aporte de hasta el 30% de la ingesta. Los suplementos con MCT no han demostrado aumentar la absorción energética por lo que suelen prescribirse fórmulas con LCT^{177, 178}. Estos pacientes no precisan restringir los alimentos ricos en oxalato, pero sí la cantidad de fibra ingerida. Algunos autores sugieren evitar un aporte excesivo de hidratos de carbono tras observar en algunos casos aumento de la diarrea con aportes altos de hidratos de carbono⁷³.

Tabla 9. Recomendaciones dietéticas en el SIC ⁸⁶

	COLON PRESENTE	COLON RESECADO
LÍPIDOS	MCT/LCT 20-25% de la ingesta	LCT 25-30% de la ingesta
PROTEÍNAS	Proteína intacta ± fórmula peptídica 15-20% de la ingesta 1,0-1,5 gr/Kg /día	
HIDRATOS DE CARBONO	HC tipo complejo 60% de la ingesta 30-35 Kcal/kg/día	Variable 50-55% de la ingesta 30-35 Kcal/kg/día
FIBRA	Fibra soluble Evitar fibra insoluble	Mínima fibra
OXALATOS	Bajos	Indiferente

Cronología de la Nutrición Enteral

La composición de la Nutrición Enteral en el paciente con SIC varía según la edad del niño conforme a la siguiente pauta:

- Lactantes menores de 6 meses: en los casos que sea posible debe alimentarse con leche materna, beneficiosa por el aporte de prostaglandinas y factores de crecimiento. Si esta opción no es posible, se administran fórmulas hidrolizadas, o en su defecto una fórmula elemental con aporte de MCT ¹⁰.
- Niños entre 6 meses y 2 años: se aconseja el inicio de la NE con fórmulas hidrolizadas o elementales, según tolerancia, por presentar éstas menor antigenicidad ⁶⁰. Pueden añadirse purés e introducir alimentos sólidos en el momento madurativo adecuado.

- Niños mayores de 2 años: la NE se realiza con fórmulas poliméricas ricas en lípidos y bajas en hidratos de carbono, con baja carga osmótica, y beneficiosas por evitar el sobrecrecimiento bacteriano ¹⁴⁵.

A cualquier edad los lípidos se suelen añadir como una emulsión de lípidos (Microlipid[®], aceite de cártamo), aunque algunos autores administran un bolo oral (5 ml.) de aceite rico en grasas no saturadas dos veces al día ⁸¹.

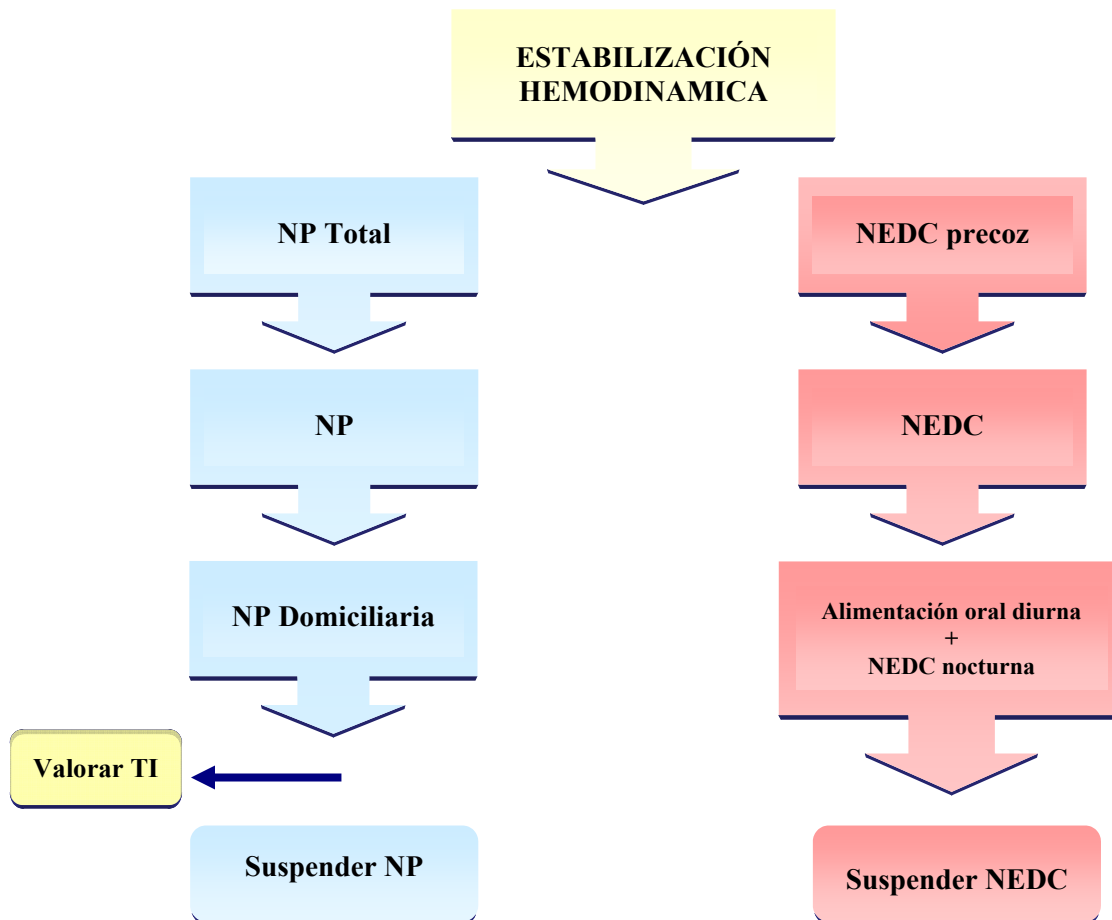
Complicaciones de la Nutrición Enteral

La Nutrición Enteral es un método de alimentación generalmente bien tolerado pero que en ocasiones puede presentar complicaciones de diferente etiología ¹⁷⁹. A nivel digestivo, la aparición de diarrea de origen multifactorial y regurgitaciones son las más frecuentes ¹⁸⁰. Pueden desarrollarse alteraciones hidroelectrolíticas o complicaciones mecánicas consistentes en la obstrucción y malposición de las sondas. Los procesos infecciosos asociados son poco frecuentes, apareciendo neumonías por aspiración por la contaminación de fórmulas.

7.2.4 ESTADIOS NUTRICIONALES

El tratamiento nutricional del paciente con Síndrome de Intestino Corto incluye diferentes estadios evolutivos cuya duración será muy variable, entre meses y años, dependiendo de las características individuales de cada enfermo (Figura 3) ⁵³.

Figura 3. Estadios nutricionales en el SIC



ESTADIO 1: Nutrición Parenteral Total (semanas)

Tras la resección quirúrgica el objetivo inmediato es mantener la estabilidad hemodinámica y conseguir la supervivencia del paciente. El tratamiento se inicia con la reposición de las pérdidas de líquidos y electrolitos con fluidoterapia intravenosa (Tabla 10). Cuando el enfermo se encuentra estable, normalmente en torno al 2º ó 3º día del postoperatorio, el aporte de los requerimientos calóricos y de fluidos se administra

mediante NP Total ⁸. Además de la fórmula de NP base o estándar suele ser necesaria una infusión separada que permita reponer las pérdidas producidas.

ESTADIO 2: Combinación de Nutrición Parenteral y Nutrición Enteral (6 meses)

Existen evidencias firmes de los beneficios que aporta la reanudación precoz de la alimentación enteral. Además de mantener la función de la mucosa intestinal, facilita la Adaptación Intestinal y previene las complicaciones relacionadas con la NPT ^{12, 27, 60}.

La alimentación enteral suele iniciarse sobre el 4º ó 5º día del postoperatorio, en forma de NE a Débito Continuo (NEDC). La NEDC consigue aumentar la absorción por saturación continua de los transportadores intestinales durante las 24 horas del día y por incremento del tiempo de contacto en pacientes con tránsito acelerado ^{157, 168}. La vía de elección es la nasogástrica, reservando la indicación de gastrostomía a casos concretos por el mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Durante la fase precoz secretora se administra una nutrición enteral trófica mínima con fórmula hidrolizada o elemental diluida, o con leche materna en casos de SIC neonatal ^{12, 145}. A medida que se produce la adaptación y disminuyen las pérdidas fecales, se aumentan los aportes y concentración de la fórmula hasta unos aportes idóneos de 30 a 40 Kcal/kg de peso ideal/día. La cantidad administrada debe incrementarse de forma progresiva ya que si el volumen o la osmolaridad exceden la capacidad absorbente aparecerá diarrea y alteraciones hidroelectrolíticas ¹⁸⁰.

De forma paralela al incremento de la NE, se disminuyen los aportes vía parenteral para reducir el riesgo de disfunción hepática ⁵². Se aconseja iniciar la NP cíclica o intermitente cuando sea posible, ajustándola a los requerimientos nutricionales de cada enfermo. En la edad pediátrica el ciclado de la NP se tiende a hacer de forma lenta, con

una suspensión inicial de 4 a 6 horas al día, realizando la retirada y reinicio de la NP en una hora para evitar fluctuaciones de los niveles de glucosa.

En los pacientes que lo toleren la NP se relega de forma progresiva a la noche (periodo de 10-12 horas) ⁸. Esta pauta puede ser realizada en el domicilio bajo el control de un programa de NP domiciliaria e ir eliminando paulatinamente la administración de NP de una o más noches por semana hasta su supresión completa, a lo largo de los meses o años.

Como se ha comprobado, un grupo de pacientes con SIC no tolerarán la suspensión de la NP desarrollando una situación de Fracaso Intestinal permanente ⁸¹.

ESTADIO 3: Nutrición Enteral exclusiva (6 meses a 2 años)

A medida que avanza la adaptación del intestino remanente, la diarrea suele estabilizarse de forma que el paciente logra, mediante la ingesta, mantener un estado nutricional correcto con un balance positivo de líquidos y electrolitos. Cuando se suspende la NP, es aceptable una pérdida de peso del 10% en los primeros meses, siempre que se vea seguida de una recuperación adecuada del peso y del crecimiento en poco tiempo ^{12, 181}.

Si la evolución es buena, la NE también se administrará de forma intermitente con bolos de día y ciclos de NEDC en el periodo nocturno ⁸¹. Cuando sea preciso mantener la NE de forma prolongada se colocará un acceso permanente al tubo digestivo, normalmente una gastrostomía.

La mayor parte de los pacientes con SIC se adaptan a vivir con una tasa de hipoabsorción del 30%, por lo que si el objetivo es la absorción de entre 30 y 40 Kcal/kg de peso ideal/día, tendrán que consumir aproximadamente 45-60 Kcal/kg/día. En esta fase suelen precisar suplementos de vitaminas, minerales y elementos traza ^{52, 53}.

ESTADIO 4: Alimentación Oral

En pacientes con SIC neonatal es preciso iniciar la alimentación oral diurna para el desarrollo de la fase cefálica y oral de la alimentación. Junto con los aportes orales durante el día, en los pacientes que lo requieran se puede administrar NE cíclica nocturna aportando un suplemento de unas 1.000 Kcal/día ¹⁴⁵.

La alimentación oral se inicia con 5 ó 10 ml de fórmula, 2 ó 3 veces al día, con incrementos progresivos e introduciendo la carne en la dieta a los seis meses de vida. Este alimento permite aportar un alto contenido en proteínas y grasas con poca carga osmótica⁶⁰. La introducción de pequeñas fracciones de alimento por vía oral tres o cuatro veces al día ayuda a evitar futuras aversiones alimentarias. La separación de alimentos sólidos y líquidos no tiene efecto en la absorción de macronutrientes, electrolitos o minerales, ni en el volumen o peso fecal ^{65, 182}. A los pacientes de mayor edad se les debe estimular la hiperfagia adaptativa ofreciéndoles más cantidad de la que comían antes de la resección ¹⁸³, sin restricciones de comida si son bien toleradas ¹⁶⁸.

Tabla 10. Tratamiento dietético en el SIC ⁵³

CRONOLOGÍA	SOPORTE NUTRICIONAL
Fase aguda: - 1º-2º día postoperatorio - 2º-3º día postoperatorio	- Fluidoterapia intravenosa - Inicio NPT
Fase de adaptación: - 4º-5º día postoperatorio - Semanas-meses después	- Inicio NEDC y/o alimentación oral: incremento progresivo de la cantidad de nutrientes - Disminución aportes NP: inicio programa NPD
Fase de mantenimiento	- Suspensión NP si es posible - Alimentación oral diurna ± NEDC nocturna

7.3 FACTORES FAVORECEDORES DE LA ADAPTACIÓN INTESTINAL

En los últimos años se han realizado numerosos estudios experimentales y clínicos con el objetivo de identificar factores que promuevan la regeneración del epitelio intestinal y aumenten la absorción ¹⁸⁴. Actualmente se conoce la intervención de diferentes estímulos en el proceso de Adaptación Intestinal, entre ellos, la presencia de nutrientes en la luz intestinal, hormonas gastrointestinales, secreciones biliopancreáticas y factores de crecimiento. Debido a que la mayoría de los trabajos han sido realizados en animales y son pocos los ensayos en humanos, por el momento está en estudio su aplicación como nuevas estrategias terapéuticas en el Síndrome de Intestino Corto ³.

7.3.1 ADAPTACIÓN Y NUTRIENTES INTRALUMINALES

Desde hace tiempo se conoce que la nutrición intraluminal es esencial en el proceso de Adaptación Intestinal ^{2, 81, 157}. La acentuada hipoplasia de la mucosa observada en animales tras el ayuno, también aparece, aunque menos marcada, en humanos. En adultos sanos que reciben NPT durante tres semanas hay evidencias de la aparición de atrofia vellositaria con un adelgazamiento del 20% de la mucosa intestinal ¹⁷³. También Rossi y cols. destacan la presencia de atrofia de las vellosidades intestinales tras la administración de NPT durante nueve meses en niños ¹⁸⁵. Otras consecuencias observadas asociadas a la NP exclusiva son la disminución de la actividad de las hidrolasas y de los transportadores de nutrientes del borde en cepillo del enterocito ^{186, 187}.

Todos los estudios concluyen que la nutrición enteral debe ser lo más precoz posible, preferiblemente administrada de forma continua ¹⁸⁸. Esta técnica favorece la adaptación al proporcionar un estímulo constante de la mucosa por aumento de la secreción de hormonas tróficas gastrointestinales. Andorsky y cols. señalan que cuanto mayor es el porcentaje de calorías vía enteral durante las primeras seis semanas tras la resección

intestinal, la duración de la NP va a ser menor; los autores concluyen de esta evolución que la NE favorece la AI más precoz en pacientes con SIC neonatal ⁷⁶.

7.3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el papel trófico de los alimentos está contrastado, su mecanismo de acción no es bien conocido. Hay evidencias de que la actividad de la mayoría de los transportadores de péptidos, aminoácidos y monosacáridos, está regulada por los niveles en la dieta de sus sustratos ¹⁸⁹. Los mecanismos propuestos a través de los cuales los nutrientes estimulan el proceso de Adaptación Intestinal son:

1. Estimulación directa de la hiperplasia epitelial a través del contacto de las células epiteliales con los nutrientes intraluminales ⁴. Se cree que factores tróficos secretados de forma local pueden actuar por un mecanismo paracrino en el aumento de la producción de células epiteliales.

2. Estimulación de la secreción de hormonas gastrointestinales tróficas (gastrina, colecistoquinina, neurotensina). Estudios experimentales han demostrado que estas hormonas pueden estimular la adaptación en un segmento de intestino disfuncionalizado (Fístula Thirty-Vella) en ausencia de contacto directo con nutrientes intraluminales ¹⁹⁰⁻¹⁹².

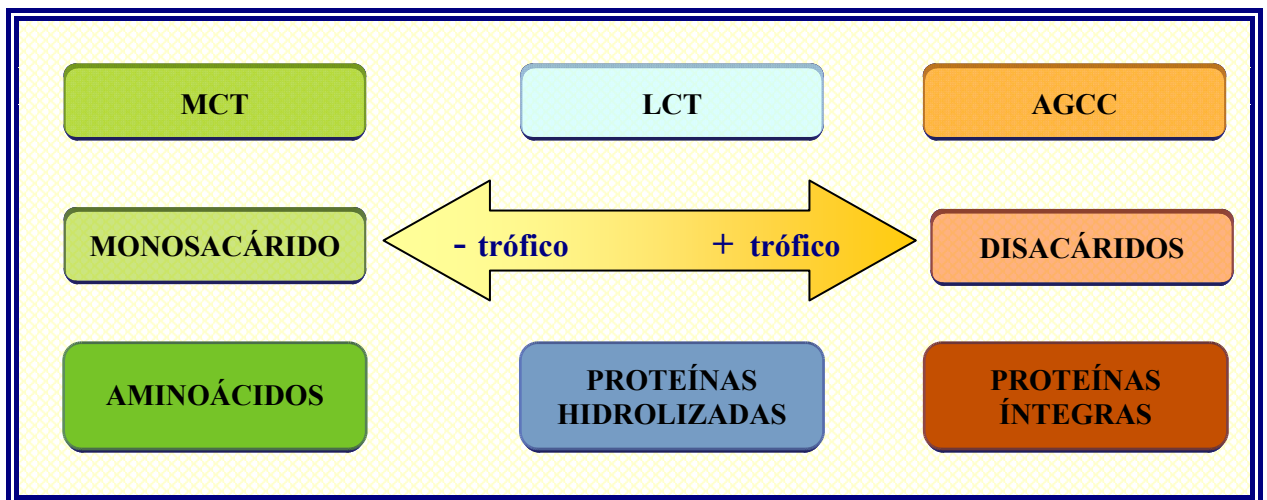
3. Estimulación de la producción de secreciones biliopancreáticas ⁴. El efecto trófico que se atribuyó a estas secreciones inicialmente ¹⁹³, ha sido puesto en duda por los resultados experimentales obtenidos con posterioridad. Ensayos realizados en serpiente pitón han puesto de manifiesto que tras la administración de comida mixta, la longitud de las microvellosidades se alarga hasta cuatro veces, hecho que no se produce tras la infusión intraluminal de bilis ⁸⁰. La ausencia de evidencia sobre el potencial beneficio de suplementos con enzimas pancreáticas en pacientes con SIC desaconseja su administración por el momento ¹⁹⁴.

4. Hiperemia asociada con la ingesta. La presencia de nutrientes intraluminales aumenta la digestión, absorción y actividad motora en el intestino. Esta “sobrecarga funcional” resulta en una reducción del oxígeno en los tejidos con un aumento de la concentración de tirosina que produce vasodilatación de los tejidos ¹⁹⁵; este aumento del flujo sanguíneo parece impedir la atrofia de la mucosa ¹⁹⁶.

7.3.1.2 NUTRIENTES ESPECÍFICOS

La infusión de diferentes nutrientes en el tracto digestivo de modelos animales con SIC, ha permitido conocer el desigual efecto trófico de los componentes de la dieta ⁸⁰. Experimentos en ratas han demostrado que los lípidos tienen mayor efecto trófico en el proceso de la Adaptación Intestinal que las proteínas o hidratos de carbono ¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ (Figura 4).

Figura 4. Nutrientes que favorecen la Adaptación Intestinal



Lípidos

Sukhonit y cols. ⁷⁹ han comprobado que la administración precoz de una dieta rica en grasas a una rata con SIC aumenta la absorción del intestino remanente, mientras que una dieta baja en grasas inhibe mecanismos celulares y moleculares del proceso de Adaptación Intestinal ³.

Diversos estudios experimentales e in vitro han determinado que entre los lípidos, los AGCC suponen el estímulo más potente en el proceso de adaptación, seguidos de los LCT y por último los MCT^{200, 201}.

Los AGCC suponen un factor trófico importante a nivel del colon favoreciendo el metabolismo y la regeneración celular. Su administración en ratas con intestino residual y alimentadas con NP exclusiva, ha demostrado prevenir o reducir la atrofia de la mucosa intestinal, incluso administrados vía parenteral²⁰². Dentro de los AGCC, el butirato es el más trófico, pero se desconoce si su actuación es por un mecanismo directo o por inducir la expresión de Glucagon-like peptide 2 (GLP-2)⁷⁸.

El mecanismo por el que los Triglicéridos de cadena larga (LCT) son más tróficos que los de cadena media (MCT) no es bien conocido, si bien parece estar implicada la diferente estimulación que ejercen sobre la secreción de hormonas gastrointestinales. Mientras que los MCT no precisan de enzimas pancreáticas para su absorción, los LCT basarían su actividad trófica en la liberación de péptido YY, en la disminución de la velocidad de tránsito y quizás en secreciones biliopancreáticas tróficas¹⁰. Además, los LCT son una importante fuente de ácidos grasos esenciales, sustrato esencial para la síntesis de prostaglandinas endógenas (PGE2) que actúan estimulando la AI¹⁵³.

Proteínas

Estudios iniciales en ratas con SIC mostraron mayor regeneración de la mucosa intestinal tras la administración de fórmulas poliméricas que monoméricas, objetivando un posible efecto trófico mayor de las proteínas complejas sobre el proceso de adaptación^{158, 203}. Sin embargo, publicaciones posteriores apuntan a un efecto trófico similar de las proteínas hidrolizadas o enteras⁸¹.

Un estudio reciente muestra una regulación aumentada del transportador de di/tripéptidos PepT1 en la mucosa del colon de adultos con SIC comparada con una baja expresión en

el colon de sujetos control ²⁰⁴. Este mecanismo de adaptación sugiere que la suplementación de dietas orales o soluciones de rehidratación con di o tripéptidos puede mejorar la retención nitrogenada en pacientes con SIC y colon residual.

El aminoácido *glutamina* es un importante nutriente para el enterocito con participación en la prevención de la traslocación bacteriana ²⁰⁵. Investigaciones iniciales en modelos animales objetivaron que el suplemento con glutamina (vía parenteral o enteral) aceleraba el proceso de adaptación, con incremento de la absorción de glucosa y sodio y mejoría de la inmunidad intestinal ^{188, 206}. No obstante, estudios posteriores en ratas han obtenido resultados discordantes sin llegar a demostrar el efecto estimulante de la glutamina sobre la AI ²⁰⁷. Actualmente no existe evidencia científica para recomendar el empleo de dietas enriquecidas en glutamina en los pacientes con SIC ⁸⁶. Los ensayos en humanos han alcanzado resultados contradictorios con el inconveniente de la falta de homogeneidad entre ellos, hecho que impide su comparación para extraer resultados concretos (Tabla 11) ²⁰⁸⁻²¹⁶. Se trata de estudios con muestras pequeñas de pacientes, con colon preservado o resecado, que reciben glutamina sola, o junto a hormona de crecimiento (GH), por vías diferentes, y con modificaciones adicionales en la dieta. La mayoría no encuentra mejoría de los parámetros de adaptación aunque indican que la glutamina puede jugar un papel en preservar la estructura y función del intestino una vez que se alcanza la adaptación.

Tabla 11. Estudios sobre la suplementación con glutamina \pm GH en el SIC²⁰²

AUTORES (año)	n	COLON si /no	GLUTAMINA: dosis, tiempo y vía	RESULTADOS
BYRNE ¹⁴⁹ (1995)	47	Mayoría sin colon	- Glu (0,42 gr/kg/día iv ó 0,63 gr/kg/día vo) + GH (0,03-0,14 mg/kg/día) + dieta rica HC/ pobre lípidos [21 días]	- Aumento de la absorción intestinal - No realizan estudios morfológicos
BEAUGERIE ²⁰⁹ (1997)	6	-	- Glu (14,6 gr vo) [2 días]	- Disminución de la absorción de sodio
SCOLAPIO ¹⁵⁹ (1999)	8	2/6	- Glu (0,63 gr/kg vo) + GH (0,14 mg/kg/día) + dieta rica en HC y pobre en lípidos [21 días]	- No cambios en morfología ni absorción - Aumento de la masa magra
SZKUDLAREK ²¹⁰ (2000)	8	4/4	- Glu (30 gr vo) +17% N2 iv +GH (0,14 mg/kg/día)[28 d]	- No cambios absorción intestinal ni peso
SCOLAPIO ²¹¹ (2001)	8	6/2	- Glu (0,45 gr/kg vo) + dieta rica HC complejos/ pobre lípidos [56 días]	- No cambios morfología ni absorción de nutrientes. No cambios en el peso
JEPPESEN ²¹² (2001)	8	4/4	- Glu (28 gr vo) + Glu (5,2 gr iv) + GH (0,12 mg/kg/día) [28 días]	- No cambios absorción intestinal ni en el peso. Aumento de la masa magra
ZHU ²¹³ (2002)	27	-	- Glu (0,3 gr/kg/día iv) + GH (8 μ /50 kg/día) + dieta [21 d]	- Aumento de la absorción intestinal
WU ²¹⁴ (2003)	8	-	- Glu (0,3 gr/kg/día iv) + GH (0,14mg/kg/día) [21 días]	- Aumento transitorio absorción macronutriente
WEIMING ²¹⁵ (2004)	34	-	- Glu (0,6 g/rkg/día iv) \pm GH (0,05 mg/kg/día) + + dieta rica en HC y pobre en lípidos [21 días]	- Incrementa tasa de AI
BYRNE ²¹⁶ (2005)	41	-	- (1)Glu (30 gr/day) + GH placebo + dieta; (2) Glu placebo + GH (0,1 mg/kg/día) + dieta; (3)Glu+GH + dieta [6 sem]	- Sólo Glu + GH + dieta permite disminuir aportes de NP durante al menos 3 meses

Hidratos de carbono

Los disacáridos (lactosa, sacarosa y maltosa) han demostrado ser un mayor estímulo para el crecimiento de la mucosa que los monosacáridos. Se cree que la necesidad de hidrólisis de los disacáridos, previa a su absorción, constituye el mecanismo por el que estimulan la Adaptación Intestinal ²¹⁷.

Fibra

La fibra soluble de la dieta tiene un papel en la adaptación estructural ²¹⁸ y funcional ²¹⁹ por el aporte de AGCC que supone, pudiendo influir también su acción de enlentecimiento del tránsito intestinal. Mientras que algún trabajo sugiere que su suplemento conlleva aumento en la absorción nitrogenada ²²⁰, otros autores han descrito un efecto adverso en la absorción de lípidos y glucosa ²²¹.

Vitamina A

Algunos estudios en ratas señalan que la vitamina A regula la proliferación de las células epiteliales de forma que el déficit de dicha vitamina puede inhibir la adaptación al reducir la proliferación de las criptas ²²². Por el momento no existen estudios en pacientes con SIC con conclusiones definidas.

7.3.2 ADAPTACIÓN Y HORMONAS

En condiciones experimentales se ha observado que la mayoría de las hormonas gastrointestinales promueven la Adaptación Intestinal ⁴. Entre estas hormonas se encuentran la hormona de crecimiento, el enteroglucagón, el GLP-2, la colecistoquinina, la gastrina, la insulina, la neurotensina, el péptido YY, el polipéptido pancreático y la secretina ^{3, 8}. Se postula que el mecanismo por el que aumentan la absorción es por interacción con los receptores de membrana presentes en las células de las criptas de la mucosa intestinal residual. Dichos receptores activan sistemas de segundos mensajeros que favorecen el crecimiento y maduración celular.

Hormona del crecimiento (GH)

Varios modelos experimentales han establecido que la administración exógena de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) promueve la hiperplasia de la mucosa intestinal y aumenta la absorción de nutrientes, agua y electrolitos ²²².

Desde 1.995, numerosos investigadores han estudiado el efecto de la rhGH, administrada con o sin glutamina, en pacientes con Síndrome de Intestino Corto (Tablas 11 y 12). Estudios como el de Scolapio ¹⁵⁹, Jeppesen ²¹² o Szkudlarek y cols.²¹⁰ no encuentran ventajas durante el tratamiento con rhGH en estos enfermos, mientras que Byrne ²¹⁶ o Seguy y cols. ²²³ señalan una mejoría significativa de la tasa de absorción de hidratos de carbono o proteínas, sin aumento relevante de la absorción de grasas ni una disminución en las exigencias de NP con bajas dosis de hormona (0,05 mg/kg/día).

El análisis de los resultados es difícil por la heterogeneidad de las cohortes, con administración de dietas y suplementos distintos. En conjunto, los resultados muestran que la administración de rhGH en ensayos clínicos en pacientes adultos con SIC no tiene efecto estadísticamente significativo en aumentar la absorción grasa y se asocia a unos efectos secundarios potencialmente graves, tanto en dosis altas como bajas. Además, sus ventajas parecen ser transitorias, limitándose el beneficio exclusivamente al período de administración ^{159, 210}. La adición de glutamina al tratamiento con rhGH no ha mostrado ser más eficaz en el proceso de AI que la administración de rhGH sola. Por ello, aunque la Administración de Alimentación y Fármacos Americana (FDA) ha aprobado recientemente el uso de rhGH con o sin glutamina en pacientes con SIC ²¹¹, no existe por el momento suficiente certeza para recomendar su administración en pacientes con SIC ^{8, 150, 224}.

Tabla 12. Estudios sobre la suplementación con GH en el SIC²⁰⁸

AUTORES (año)	n	COLON si /no	rhGH: dosis, tiempo y vía	RESULTADOS
ELLEGARD ²²⁵ (1997)	10	4/6	0,024 mg/kg/día [8 sem]	- No modificación absorción - Aumento peso y masa magra
SEGUY ²²³ (2003)	12	9/3	0,05 mg/kg/día [3 sem]	- Aumento absorción HC y proteínas - Aumento peso y masa magra
SOCHA ²²⁶ (1996)	20	-	0,3 UI /Kg/día [10 días]	- Aumento de peso - Aumento concentración de poliaminas
DABBAS-TYAN (2000) ²²⁷	8 Neonatos	-	0,6 UI /Kg/día [3 meses]	- Suspensión transitoria NP - Aumento niveles citrulina

Glucagon-like peptide 2

El Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) es una hormona secretada en respuesta a la llegada de nutrientes intraluminales por unas células entero-endocrinas denominadas células L en el íleon y colon, así como por las células A pancreáticas²²⁸. Este péptido tiene un importante efecto trófico intestinal favoreciendo el incremento de superficie absorptiva al estimular la proliferación de las células de las criptas e inhibir la apoptosis del enterocito²²⁹⁻²³¹. También interviene en la modulación del tránsito intestinal²³². Se ha sugerido que la ausencia de hipertrofia yeyunal tras una resección ileal se debe, en parte, a la resección de las células L con anulación de la secreción post-pandrial de GLP-2²³³.

Se han realizado dos estudios pilotos, uno con GLP-2 nativa y otro con un análogo de acción prolongada, el teduglutide (ALX-0600), que han señalado efectos beneficiosos tras su administración a pacientes con SIC. Estos beneficios consisten en

un aumento de la absorción de nutrientes y fluidos, sin efectos secundarios destacables²³⁴ (Tabla 13).

Los resultados son prometedores pero precisan de más trabajos que los avalen, precisando la duración y concentración óptima del tratamiento con GLP-2 en el paciente con SIC. Como desventaja presenta la necesidad de un tratamiento continuado debido a la brevedad de su efecto, limitado al intervalo de administración. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos en niños con SIC.

Otra interesante aportación de esta hormona sería la correlación de sus niveles con la magnitud de la resección intestinal y la malabsorción de nutrientes. Es posible que los valores de GLP-2 puedan ser utilizados como un marcador clínico para evaluar la intensidad de la Adaptación Intestinal y la capacidad absorptiva del intestino residual²³⁵.

Tabla 13. Estudios sobre la suplementación con GLP-2 en el SIC

AUTORES (año)	n	COLON si /no	GLP-2 o análogo: dosis, tiempo y vía	RESULTADOS
JEPPESEN ²³⁶ (2001)	8	0/8 Yeyunostomía	GLP-2 400 µg 2 veces día sc [35 días]	- Aumento absorción de HC y proteínas - Aumento del peso y masa magra
HADERSLEV ²³⁷ (2002)	8	0/8	GLP-2 400 µg 2 veces día sc [35 días]	- Aumento de la densidad mineral ósea
JEPPESEN ²²⁴ (2005)	16	6/10 Yeyunostomía	Teduglutide 0,03-0,15 mg/kg/día [21 días]	- Aumento de la absorción intestinal

Péptido YY

El péptido YY, al igual que el GLP-2, es una hormona secretada por las células L en el íleon y colon²³⁸. El hallazgo de niveles altos de este péptido en pacientes con SIC ha sugerido su intervención en el proceso de adaptación funcional, probablemente por su

papel inhibitorio sobre la motilidad gastrointestinal, con aumento de la absorción de nutrientes ¹⁷⁵. Su aplicación en el tratamiento del SIC aún no está definida.

Enteroglucagón

Los niveles de enteroglucagón secretado por la mucosa del íleon distal aumentan tras una resección intestinal, hecho que hace suponer su implicación en la adaptación del intestino remanente. Se piensa que esta hormona puede estimular la renovación de células de las criptas mediante reacción con los receptores celulares de superficie: éstos actúan como moduladores de la actividad de enzimas intracelulares tales como la ornitindescarboxilasa, un regulador de la síntesis de poliaminas. Las poliaminas desempeñan un papel primordial en la proliferación de las células de las criptas y maduración de los enterocitos ²³⁹. Por el momento, los ensayos realizados en animales no han observado hiperplasia de la mucosa tras la administración directa de esta hormona, por lo que no ha trascendido su uso al tratamiento del enfermo con SIC ²⁴⁰.

Otras hormonas

La gastrina actúa como factor trófico intestinal, detectándose un aumento de sus niveles tras una resección intestinal extensa. No obstante, su efecto queda limitado al intestino proximal, sin influir en segmentos más distales ²⁴¹.

La leptina, una hormona producida por los adipocitos, favorece la absorción de hidratos de carbono interviniendo también en el proceso adaptativo tras una resección intestinal.

En cuanto a la insulina, entre las pocas notificaciones de su efecto sobre el crecimiento del intestino tras una resección, existen estudios experimentales que indican un aumento del proceso de adaptación estructural, sobre todo a nivel del íleon, tras su administración oral ²⁴². La neurotensina, colecistoquinina y secretina también parecen estimular la hiperplasia de la mucosa intestinal, aunque el mecanismo no es bien conocido ^{193, 243, 244}.

7.3.3 ADAPTACION Y OTROS FACTORES ESTIMULANTES

Factores de crecimiento

El interés por factores de crecimiento de la mucosa intestinal remanente y su posible aplicación terapéutica en el tratamiento del SIC ha aumentado de forma considerable en los últimos años ³ (Tabla 14). Se trata de un conjunto de proteínas o péptidos extracelulares que intervienen en el crecimiento o división celular. Aunque existen pocos ensayos disponibles, los primeros resultados son satisfactorios precisando de más estudios antes de su aplicabilidad en la clínica.

Tabla 14. Factores de crecimiento implicados en el proceso de AI en el SIC

FACTORES DE CRECIMIENTO
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
Factor de crecimiento like insulina I y II (IGF)
Factor de crecimiento queratinocítico
Factor de crecimiento del fibroblato (FGF)
Factor de crecimiento hepatocítico
Factor de crecimiento tumoral alfa y beta (TGF-L) (TGF-B)

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es secretado por la saliva y secreciones duodenales ante la presencia de nutrientes intraluminales. Este péptido estimula la proliferación de la mucosa, sobre todo gástrica y también intestinal, ejerciendo así un control sobre la adaptación del intestino ^{4, 245}. Su mecanismo de acción en el enterocito consiste en favorecer la síntesis de poliaminas produciendo la consecuente proliferación de la mucosa ²⁴⁶. Un estudio experimental apunta a un efecto sinérgico tras ser administrado con bombesina, facilitando la respuesta adaptativa del intestino remanente²⁴⁷.

La familia de Factores de crecimiento like-insulina (IGF) incluye factores como el IGF-1 (somatomedina C) e IGF-2. Su administración local o sistémica en modelos animales con SIC ha demostrado favorecer el crecimiento intestinal y aumentar la absorción de nutrientes, pero aún se carece de estudios en humanos ^{3, 206}. El IGF-1 parece ser responsable de muchos de los efectos de la hormona de crecimiento, estando sometidos a estudio los efectos de su administración de forma conjunta ⁸¹.

Prostaglandinas

La administración exógena de prostaglandinas a animales ha proporcionado evidencias de su importante papel en la Adaptación Intestinal ²⁴⁸. Estas moléculas estimulan la adaptación por su efecto trófico sobre numerosos tipos de células, induciendo alargamiento de las vellosidades intestinales. La inhibición de su síntesis con ácido acetilsalicílico conlleva un acortamiento de las vellosidades en el íleon aunque no en el intestino delgado proximal ⁸¹.

Poliaminas

Las poliaminas (espermina y espermidina), sintetizadas por la ornitindescarboxilasa, son esenciales en el proceso normal de crecimiento y diferenciación de los enterocitos²³⁹. El aumento de la concentración de las poliaminas durante el proceso de proliferación intestinal ha sugerido su participación en el proceso de adaptación, hecho apoyado porque el bloqueo exógeno de su síntesis reduce la adaptación ²⁴⁹.

Microflora intestinal

Se conoce que las bacterias intestinales afectan a la histología de la mucosa y la función intestinal. Recientemente se ha descubierto el papel de algunas bacterias en la proliferación del enterocito y su función en disminuir el nivel de inflamación en el intestino. No existen evidencias firmes de que la terapia con probióticos sea efectiva pero los limitados estudios experimentales sugieren que podría serlo ²⁵⁰.

7.4 TRATAMIENTO MÉDICO

El manejo médico del Síndrome de Intestino Corto incluye la administración de antibióticos de amplio espectro, antidiarreicos, antisecretores gástricos y ligadores de ácidos biliares, entre otros. También se utilizan suplementos de vitaminas liposolubles, vitamina B12, folatos y elementos traza ⁵³.

Los datos disponibles de la absorción de fármacos en pacientes con SIC se limitan a notificaciones aisladas ²⁵¹. Se conoce que la absorción de los medicamentos va a depender del segmento de intestino preservado. La mayoría de los medicamentos se absorben en yeyuno, pero algunos tienen alterada su absorción por factores como la ausencia de íleon terminal (altera la absorción de vitamina B12 y fármacos liposolubles como la ciclosporina) o la presencia de un medio ácido o alcalino (favorecido por el uso de antiácidos) ⁸.

Los fármacos deben administrarse preferiblemente vía oral o enteral para evitar manipulaciones del catéter. La vía parenteral será de elección en pacientes con yeyuno residual inferior a 50 cm., así como cuando los fármacos por vía oral no alcancen concentraciones terapéuticas o agraven la diarrea.

7.4.1 DIARREA SECRETORA

La experiencia clínica ha demostrado que el tratamiento correcto de la diarrea, con fármacos y dieta adecuada, reduce las necesidades de nutrición parenteral. Junto al tratamiento farmacológico habrá que evitar el uso de fármacos que puedan aumentar la diarrea, como soluciones hiperosmolares, fármacos con lactosa o magnesio y estimulantes como la cafeína ^{251, 252}. Entre la terapia utilizada se encuentra (Tabla 15):

- Fármacos inhibidores de la motilidad intestinal: en pacientes con diarrea secretora se utilizan fármacos como la loperamida, difenoxilato y codeína, cuya eficacia aumenta si se administran en ayunas y por la noche. Están contraindicados en pacientes con

segmentos intestinales dilatados porque favorecen el sobrecrecimiento bacteriano. En niños pequeños se prefiere el uso de loperamida (0,1 mg/kg/día), cuya seguridad ha quedado contrastada en ensayos clínicos, reservando la administración de sulfato de codeína (15-60 mg; 2-3 dosis/día) a edades más tardías en pacientes con intestino ultracorto o ausencia de colon ⁸. La loperamida ha demostrado ser más eficaz en el control de la diarrea que el difenoxilato (dosis 4-16 mg/día), con potenciales efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Si los antidiarreicos clásicos no son eficaces, un estudio reciente sugiere que el agente antihipertensivo clonidina (5 mcg/kg/día), agonista del receptor α_2 -adrenérgico, es eficaz en disminuir las pérdidas intestinales de fluidos en pacientes con SIC ^{254, 255}.

- Somatostatina: su administración se propuso hace tiempo en base a que al enlentecer el tránsito intestinal, aumentaba la absorción de agua y electrolitos ^{256, 257}. Los escasos estudios realizados empleando análogos de la somatostatina (octeótrido 50-100 µg; 2-3 veces/día) no han sido concluyentes, quedando relegado su uso a pacientes con yeyunostomía de difícil manejo electrolítico. Como efectos a largo plazo se describen la aparición de taquifilaxia, cefalea, náuseas y dolor abdominal ^{258- 260}.

- Colestiramina: su uso no se aconseja de forma sistemática en los pacientes con SIC. Actúa quelando las sales biliares, por lo que su administración en pacientes con resección ileal menor de 100 cm., es eficaz en disminuir la diarrea al evitar el efecto catártico de las sales sobre el colon. Sin embargo, está contraindicada en enfermos con resección ileal masiva (superior a 100 cm.) en los que puede producir insuficiencia de ácidos biliares exacerbando la malabsorción de grasas con aparición de esteatorrea ⁶⁷.

- Sales biliares: en los pacientes con resección de íleon la digestión de los lípidos se ve dificultada por la disminución de ácidos biliares. El tratamiento con colilsarcosina (6 gr/día), un ácido biliar conjugado resistente a la desconjugación bacteriana, se ha

asociado con un aumento en la absorción de las grasas y calcio aunque sin efecto en la pérdidas fecales ^{261, 262}. Este fármaco precisa de más ensayos clínicos antes de la generalización de su uso en la práctica clínica. También se ha informado de estudios con suplementos de sales bilares procedentes de buey con el objetivo de aumentar la concentración de sales biliares en duodeno. Sin embargo, los primeros resultados ha mostrado un aumento del volumen fecal, al menos en pacientes con colon intacto ²⁶³.

Tabla 15. Tratamiento médico en el SIC ⁵³

FÁRMACO	DOSIS DIARIA Y VÍA
Loperamida	0,1 mg/kg v. oral
Difenoxilato	4-16 mg v. oral
Sulfato de codeína	15-60 mg 2-3 veces/día vo
Clonidina	0,2-0,4 mg v. oral
Octreótido	50-100 µg 2-3 veces/día vía sc
Colestiramina	4-6 gr v. oral
Colilsarcosina	6 gr v. oral

7.4.2 ALTERACIONES HIDRO-ELECTROLITICAS Y DE MINERALES

En el periodo postoperatorio inmediato el objetivo prioritario es el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico precisando todos los pacientes con SIC de aportes vía parenteral de fluidos y electrolitos (sodio, cloruro potásico, magnesio). Las necesidades varían según el segmento residual debido a la diferente absorción de sodio y agua de cada zona ¹⁷⁵.

Cuando toleran por vía oral, los pacientes sin colon requieren Soluciones de Rehidratación Oral (ORS) hipertónicas, con un alto contenido en sodio (90-100 mmol/L), cloro y glucosa, mientras que los enfermos con colon preservado pueden mantener un estado de hidratación adecuado, sin excesivo aumento de las pérdidas aunque tomen soluciones hipotónicas, gracias al sodio proporcionado con la dieta ^{86, 253}.

La aparición de hipopotasemia se trata con suplementos de potasio y con la corrección de la hiponatremia si coexisten. El tratamiento de la hipomagnesemia e hipocalcemia incluye suplementos de calcio (800-1200 mg/día) y magnesio y puede resultar beneficioso disminuir la ingesta de grasas (para disminuir la quelación que hacen las grasas del calcio y magnesio) ¹⁶⁶. También suele ser necesario el aporte de bicarbonato, inicialmente intravenoso y posteriormente por vía oral.

7.5 CIRUGÍA

Casi la mitad de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto precisan de más de una intervención quirúrgica en su evolución ⁵. Para mejorar el pronóstico del enfermo es importante que la resección quirúrgica inicial sea lo más "conservadora" posible, procurando alcanzar los siguientes objetivos:

- Realizar una resección de la mínima longitud posible, difiriendo la resección de las zonas "dudosas" a un "segundo tiempo".
- Intentar preservar la válvula ileocecal y el segmento de íleon terminal.
- Procedimientos de estricturoplastia en vez de resecciones intestinales.
- En algunos casos pueden realizarse varias ostomías transitorias o colocar un "stent" (prótesis tubular) que permita la unión de los distintos fragmentos de intestino que sean viables ²⁶⁴. También pueden realizarse procedimientos de desfuncionalización intestinal (asa de Thirty-Vella) ¹⁹².

Posteriormente el paciente puede precisar otras intervenciones quirúrgicas, ya sea por complicaciones en el periodo agudo o técnicas de reconstrucción autóloga más tardías con el propósito de mejorar la función intestinal. En pacientes con Fracaso Intestinal irreversible la realización de un trasplante intestinal será la opción terapéutica definitiva ¹⁰⁴.

7.5.1 CIRUGÍA PRECOZ

La cirugía precoz debe intentar conservar la máxima longitud de intestino residual para facilitar la Adaptación Intestinal posterior. En este periodo se precisa de un diagnóstico preciso de la aparición de complicaciones para su correcto tratamiento. Entre las más frecuentes se encuentran la obstrucción intestinal, la dehiscencia de anastomosis, el desarrollo de fistulas intestinales y abscesos intraabdominales²⁶⁵.

7.5.2 CIRUGÍA EN EL PERIODO SUBAGUDO

El restablecimiento de la continuidad intestinal en el paciente con SIC es un tema controvertido. Diversos estudios informan de los beneficios que puede aportar por disminuir las necesidades de NP, ya que la reanastomosis del colon permite absorber hasta 400 calorías adicionales de los nutrientes aportados¹⁷⁸. La realización de anastomosis íleo o yeyunocólicas también favorece el proceso adaptativo y mejora la calidad del vida del enfermo²⁶⁵. Sin embargo, debido a que los resultados publicados revelan que sólo el 25% de estos pacientes muestran efectos mantenidos favorables, la intervención debe ser una decisión individualizada bien estudiada, ya que la morbi-mortalidad que asocia este procedimiento es significativa²⁶⁶.

7.5.3 CIRUGÍA TARDÍA

En los últimos años han surgido diversas técnicas quirúrgicas en el tratamiento del SIC que se han englobado bajo el término de Rehabilitación quirúrgica o Reconstrucción autóloga del intestino. Su objetivo principal es mejorar el proceso de Adaptación Intestinal y conseguir la autonomía digestiva antes del deterioro de la función hepática (Tabla 16)^{77, 266}.

No hay consenso sobre el momento adecuado de realización de estas técnicas: la mayoría de los autores coinciden en demorar su realización hasta transcurridos de 6 a 12

meses en niños o 2 años en adultos, periodo que permite conocer la evolución del proceso de adaptación y constatar que se ha alcanzado la máxima tolerancia oral ¹⁴⁶.

Un estudio previo permitirá elegir la técnica idónea en función de las características anatómicas (longitud y calibre del intestino residual) y funcionales del paciente ^{5, 77}. Los procedimientos descritos están en relación con los trastornos que sufren estos enfermos como son el tránsito intestinal acelerado, una superficie absortiva insuficiente o un peristaltismo intestinal ineficaz ²⁶⁷. Existen múltiples opciones quirúrgicas, pero debido a que se desconocen los resultados a largo plazo se ha de priorizar sobre las técnicas que cuentan con eficacia documentada ⁵. Las últimas series publicadas refieren mejores resultados con la combinación de varias de estas técnicas quirúrgicas en un mismo paciente que cuando se realiza una sola ⁷⁷.

Hasta el momento, la técnica que mejores resultados ha demostrado es el desdoblamiento y alargamiento intestinal diseñado por Bianchi, resultando prometedora una modificación de esta técnica denominada STEP (Serial Transverse Enteroplasty) ^{268, 269}. Ambos procedimientos han sido realizados sobre todo en niños, aunque su aplicación en el adulto es cada vez más frecuente.

Tabla 16. Técnicas quirúrgicas de Reconstrucción autóloga del intestino ⁷⁷

TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN AUTÓLOGA	
Técnicas para enlentecer el tránsito intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Válvulas intestinales y esfínteres - Segmentos antiperistálticos intestinales - Trasposición de segmentos de colon - Asas intestinales recirculantes - Marcapasos intestinales
Técnicas para hacer más eficaz el peristaltismo intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción calibre de asas: enteroplastia o plicadura - Desdoblamiento y elongación longitudinal (Bianchi) - Desdoblamiento y elongación transversal (Kimura) - Enteroplastia seriada transversa (STEP)

TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN AUTÓLOGA	
Técnicas para aumentar la superficie absortiva	<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento de neomucosa - Expansión del intestino: válvula de nipple (Georgeson), modelo de “expansión controlada-reciclaje” - Implante de intestino a partir de células autólogas - Medicina regenerativa
Técnicas combinadas	<ul style="list-style-type: none"> - T. Bianchi / STEP más cirugía coadyudante

7.5.3.1 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA ENLENTECER EL TRÁNSITO INTESTINAL

Los primeros procedimientos quirúrgicos aplicados en el SIC se diseñaron con el propósito de enlenteecer el tránsito intestinal en pacientes que presentaban un tránsito intestinal acelerado y tenían una longitud de intestino suficiente^{5, 270, 271}. Posteriormente han sido poco utilizados en la edad pediátrica y con resultados clínicos inciertos.

Válvulas y esfínteres intestinales

Se han descrito múltiples técnicas para la creación de válvulas que reemplacen la función natural de la válvula ileocecal. Entre ellas se encuentran la creación de válvulas mediante diversos métodos: constricción extrínseca del intestino (collar de Teflón), invaginación intestinal, tunelización de un segmento en otro o denervación de segmentos intestinales (química o quirúrgica)²⁶⁶. A nivel experimental, la ablación de la seromucosa preservando la submucosa y mucosa permite crear una válvula, ya que mediante la sutura de la serosa y muscular se favorece la invaginación de la submucosa y mucosa en la luz intestinal²⁷². Más recientemente Georgeson ha descrito la utilización de las llamadas válvulas a rosca (nipple) descritas más adelante²⁷³.

La experiencia clínica ha sido variada, algunos informes publicados sugieren que el enlentecimiento del tránsito, con un aumento de la absorción de la mucosa, puede tener

una aplicación significativa ⁷⁷. Como desventaja, además del sacrificio de segmentos de intestino, las neo-válvulas no se comportan como un esfínter similar a la VIC, sino como una verdadera válvula, obstruyendo parcialmente el tránsito pero sin movimientos activos. Otra complicación añadida es la dificultad para definir la longitud de la válvula, pudiendo causar obstrucción si es demasiado larga, con aparición de estasis intestinal y riesgo de enterocolitis ²⁶⁷.

Segmentos antiperistálticos intestinales

Descrita por Hammer en 1.959, se trata de una técnica poco utilizada en niños por la posibilidad de producir obstrucciones intestinales a medida que el niño crece. Consiste en la inserción de segmentos intestinales en sentido antiperistáltico que actúan a modo de válvula causando peristaltismo retrógrado ²⁶⁷. Su inserción distal y con segmentos de yeyuno preferiblemente, permite mejorar su rendimiento maximizando el enlentecimiento del tránsito. Existen datos discordantes sobre la potencial ventaja sobre el aumento de absorción, aunque parece incrementarse ^{270, 271}.

Su indicación radica en casos con tránsito acelerado y suficiente longitud intestinal, aunque no está bien definida la longitud del segmento a insertar. Los trabajos publicados señalan unas medidas del segmento antiperistáltico de entre 3 cm. en niños y 10 cm. en adultos ^{274, 275}.

Interposición de segmentos de colon

Es un procedimiento poco utilizado que consiste en interponer segmentos de colon en iso o antiperistaltismo, en localización pre-yeyunal o pre-ileal, para retrasar el tránsito intestinal ²⁷⁶. Existen pocas series publicadas en niños con resultados discordantes y diferente longitud del segmento interpuesto, entre 8 y 24 cm. ^{277, 278}. Como desventaja puede presentar la aparición de un síndrome de “asa ciega” o un cuadro de colitis eosinofílica que obliga a resecar el colon interpuesto ²⁶⁶.

Asas intestinales recirculantes

Se trata de una técnica con poca experiencia y resultados poco favorables ²⁷⁹. Mediante múltiples anastomosis intestinales se realizan asas intestinales recirculantes con el propósito de prolongar el tiempo de contacto del contenido intestinal con la mucosa. En ocasiones puede producir el efecto contrario, cortocircuitando un segmento intestinal.

Marcapasos intestinales

Aunque no se conoce bien el mecanismo de control del peristaltismo intestinal, se cree que hay un marcapasos intrínseco en el duodeno que envía una señal para inducir la contracción del intestino más distal ²⁸⁰. La aplicación experimental de esta hipótesis propone que la implantación de un pequeño electrodo en el intestino distal generaría impulsos eléctricos que al propagarse en sentido retrógrado podrían enlentecer el tránsito intestinal ²⁸¹. Quedaría por definir el tipo de onda y el efecto de este procedimiento sobre el proceso de adaptación. Por el momento su aplicación en adultos ha resultado infructuosa ²⁸².

7.5.3.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DESTINADAS A HACER MÁS EFICAZ EL PERISTALTISMO INTESTINAL

Este tipo de procedimientos son actualmente los más utilizadas en el ámbito pediátrico en pacientes seleccionados con segmentos dilatados de intestino delgado. El intestino residual en el paciente con SIC tiende a dilatarse con el tiempo produciendo dismotilidad, facilitando el estasis y el sobrecrecimiento bacteriano, con aumento de la malabsorción y la diarrea. Al disminuir las presiones de contracción, la propulsión del contenido intestinal resulta ineficaz. Si hay suficiente longitud de intestino residual puede resecarse la zona dilatada, pero con frecuencia la longitud no lo permite.

Los resultados en cuanto a la suspensión de la NP con estas técnicas son inconsistentes mostrando gran variabilidad según las series analizadas^{283, 284}.

Enteroplastia y plicadura

La enteroplastia reduce el calibre del intestino dilatado preservando su longitud. Se reseca una porción de la pared situada en el borde antimesentérico y se procede a la tubulación del intestino restante^{267, 285}. No se recomienda en pacientes con SIC extensos, con segmentos remanentes inferiores a 30 cm., porque conlleva una disminución de la superficie de absorción. Como alternativa puede aplicarse una variación de esta técnica que consiste en la plicación del borde antimesentérico en vez de su resección, con su introducción posterior en la luz para preservar la mucosa absortiva²⁸⁶.

Desdoblamiento y elongación intestinal

En pacientes seleccionados con segmentos intestinales dilatados, la técnica de desdoblamiento y elongación intestinal diseñada por Bianchi en cerdos en 1.980, ha demostrado buenos resultados²⁸⁷. Es el procedimiento más habitual en el tratamiento del SIC en la edad pediátrica.

La técnica se basa en la anatomía de los vasos mesentéricos que irrigan el intestino: la irrigación segmentaria permite dividir el intestino dilatado en un eje longitudinal con dos tubos vascularizados, cada uno midiendo la mitad de la circunferencia del intestino original, y que son colocados de forma isoperistáltica hacia el colon (Figura 5)²⁸⁷. La disminución del calibre mejora el peristaltismo y duplica la longitud total del intestino con prolongación del tiempo de tránsito. Como beneficio relativo puede desarrollarse dilatación de las hemiasas aumentando la superficie de mucosa absortiva.

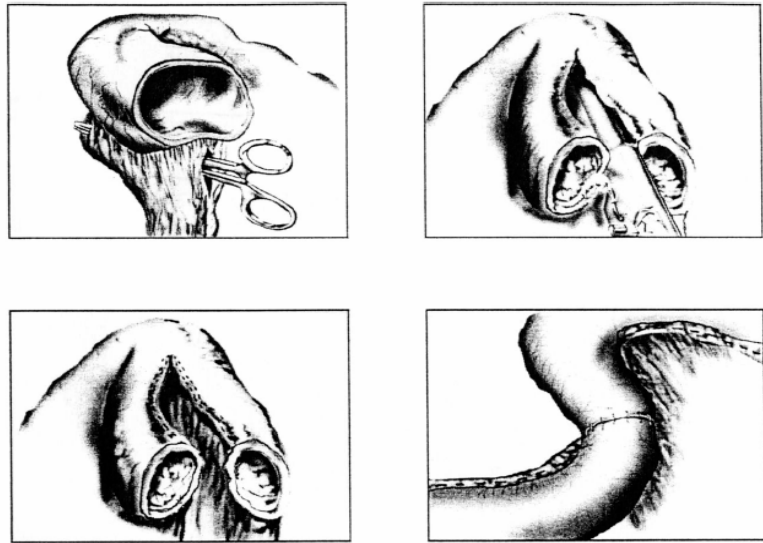
Los criterios anatómicos para la selección de candidatos son: (1) diámetro del intestino superior a 3 cm.; (2) longitud de intestino residual superior a 40 cm. y (3) longitud de intestino dilatado superior a 20 cm ⁷⁷.

Los datos publicados informan de que este procedimiento permite mejorar el tránsito intestinal en más del 50% de los pacientes, así como la frecuencia de las deposiciones, la tasa de absorción intestinal y la ganancia ponderal ^{288, 289}. Según las series, entre un 28 a un 100% de los supervivientes suspenden la NP y otros reducen significativamente la dependencia de ésta ⁷⁷. El resultado depende de la edad y estado clínico del enfermo, especialmente de la función hepática ²⁹⁰. No se recomienda su aplicación en pacientes con enfermedad hepática severa o cirrosis, reservándose su realización para enfermos con SIC después de un trasplante hepático aislado ^{19, 150}.

Tras el desdoblamiento y alargamiento intestinal mediante las tres anastomosis hay riesgo de estenosis y fístulas, proponiéndose una modificación por Kimura en 1.990 que realiza un alargamiento intestinal transversal que precisa sólo de dos anastomosis y se realiza en dos tiempos, con menos riesgo para la vascularización del intestino. Consiste en inducir la neoformación de vasos en el borde antimesentérico del asa a duplicar, para posteriormente elongar el asa transversalmente (porción mesentérica vs. porción antimesentérica) ²⁹¹. Su experiencia aún es escasa pero se han notificado buenos resultados en el niño.

Otra modificación reciente de la operación de Bianchi es su aplicación tras realizar de forma previa una válvula para acelerar la dilatación del intestino proximal. En un segundo tiempo se practica un desdoblamiento intestinal con mayor seguridad ²⁹².

**Figura 5. Procedimiento
de Bianchi ²⁶¹**

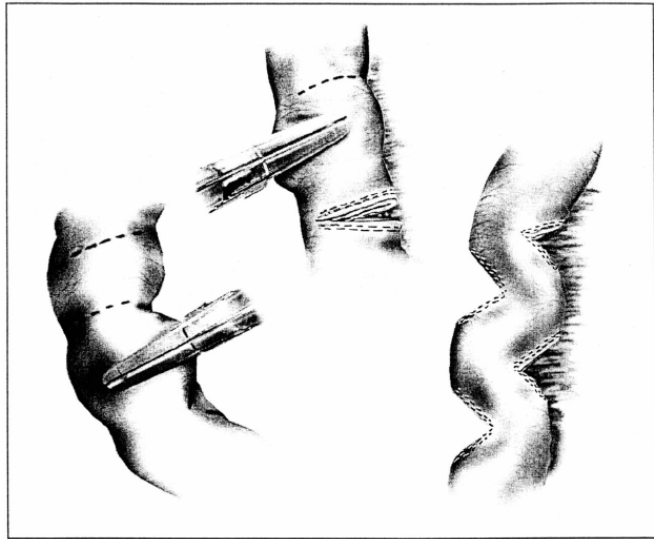


Enteroplastia seriada transversa

Recientemente Kim y cols. han descrito un nuevo procedimiento aplicado en niños con SIC denominado Enteroplastia Seriada Transversa (STEP) o alargamiento intestinal transversal escalonado ^{268, 269}. Mediante una grapadora lineal se efectúan incisiones incompletas transversales y en direcciones opuestas sobre el asa intestinal dilatada. Se crea un asa en zig-zag de menor calibre con incremento de la longitud y motilidad intestinal (Figura 6).

Como ventajas respecto a la técnica de Bianchi no precisa anastomosis intestinales, y asocia menor riesgo de lesión de los vasos mesentéricos ^{266, 268}. Los primeros resultados de su aplicación en niños son prometedores pero precisan de un mayor seguimiento para constatar su eficacia. En este sentido la reciente creación de un Registro Internacional de pacientes sometidos a esta técnica permitirá evaluar su eficacia evolutivamente ²⁹³.

**Figura 6. Técnica de Enteroplastia
Seriada Transversa (STEP) ²⁶⁶**



7.5.3.3 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA INCREMENTAR LA SUPERFICIE DE MUCOSA ABSORTIVA

Procedimientos como el reclutamiento de intestino desfuncionalizado o el desdoblamiento intestinal ya descrito consiguen aumentar la superficie absorbente en pacientes con SIC, mientras que otras técnicas descritas se encuentran aún en fase experimental.

Estimulación del crecimiento de neomucosa

La técnica de formación de neomucosa surge tras la observación clínica de la formación de neomucosa intestinal funcionante sobre defectos intestinales cubiertos con parches de serosa, de forma que la mucosa adyacente al defecto cubría la cara serosa del parche ²⁹⁴. La tasa de crecimiento de la neomucosa es más rápida en íleon, objetivándose en la evolución una contracción marcada del parche con una superficie final de neomucosa inferior a la mitad del tamaño del defecto original ²⁹⁵. Se trata de una técnica aún poco conocida que precisa de más investigaciones antes de su aplicación en enfermos con SIC.

Expansión del intestino

La expansión de intestino, fue ideada por Georgeson como paso previo al proceso de elongación intestinal de Bianchi. Consiste en crear una válvula de tejido autólogo enroscada (nipple) lo suficientemente obstructiva para forzar la dilatación del intestino pero sin producir una obstrucción patológica. El aumento de calibre conlleva el crecimiento de nueva mucosa, con incremento del área de absorción^{273, 292}. Esta técnica ha sido poco usada, pero la idea ha sido aplicada para el modelo de “expansión controlada-reciclaje”. Este procedimiento consiste en introducir tras la primera cirugía un tubo de amplio calibre en el yeyuno dilatado, con un extremo abocado a la pared abdominal como un tubo de yeyunostomía. Otro tubo más pequeño se introduce en el colon distal y se aboca a la pared abdominal como un tubo de colostomía. El contenido yeyunal recogido es reciclado en el tubo distal de colostomía a una velocidad lenta y estable para estimular la absorción de la mucosa y adaptación del intestino distal. La oclusión del tubo de la yeyunostomía durante periodos variables induce la expansión controlada del intestino. La expansión se mantiene durante varios meses hasta que se consigue la suficiente dilatación para aumentar la mucosa y realizar procesos de elongación⁷⁷.

7.5.3.4 MEDICINA REGENERATIVA

Las nuevas estrategias en el tratamiento del Síndrome de Intestino Corto incluyen la estimulación del crecimiento intestinal con factores de crecimiento o la aplicación de la ingeniería tisular. La administración de factores de crecimiento como la GH, EGF, IGF-1 o GLP-2, permiten ciertas esperanzas en este campo aunque los resultados por ahora son discordantes^{159, 223}.

Los ensayos experimentales en animales invertebrados como la rana ²⁹⁶ y serpientes pitón han obtenido resultados esperanzadores ⁸⁰. Es posible que el implante de intestino a partir de células autólogas revolucione el futuro de esta patología ^{297, 298}.

7.6 TRASPLANTE INTESTINAL

El trasplante intestinal, contemporáneo al resto de trasplantes de órganos sólidos, no ha tenido sin embargo el mismo auge que éstos. Las especiales características anatómicas e inmunológicas del intestino determinan que la frecuencia de rechazo e infecciones sea más alta que en trasplantes de otros órganos ²⁹⁹.

El Síndrome de Intestino Corto es la causa más frecuente de trasplante intestinal, constituyendo la indicación principal de trasplante en más de 2/3 de los adultos trasplantados y en el 62% de los niños ²¹. Más de la mitad de candidatos a TI también necesitan trasplante de hígado ³⁰⁰. Las patologías más frecuentes en los niños trasplantados son la gastrosquisis (21%), el vólvulo intestinal (17%), y la enterocolitis necrotizante (12%), mientras que en la edad adulta fueron prevalentes la isquemia intestinal (23%), la enfermedad de Crohn (14%) y traumatismos abdominales (10%) ¹⁰¹.

En los últimos cinco años se ha producido una notable mejoría en los resultados obtenidos con el TI, obteniendo supervivencias prolongadas en pacientes que alcanzan la autonomía intestinal. Entre los factores que han contribuido a estos buenos resultados se encuentran la mayor experiencia clínica, importantes modificaciones en las técnicas quirúrgicas (tipo de injerto), la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores, avances en el tratamiento de las complicaciones postrasplante y la referencia precoz de los pacientes a Centros especializados ³⁰¹. Los resultados conseguidos hasta ahora son mejores en el niño que en el adulto, destacando la dificultad para encontrar donante adecuado en el receptor pediátrico, especialmente en niños de muy bajo peso.

Las complicaciones más frecuentes tras el trasplante incluyen la diarrea secretora, el rechazo celular agudo o crónico, infecciones, trastornos linfoproliferativos y la Enfermedad de Injerto Contra Huésped con menor frecuencia ³⁰².

7.6.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La indicación del TI así como la elección del momento del trasplante y la técnica idónea son decisiones complejas. Esta opción terapéutica debe ser considerada en aquellos pacientes que no tienen posibilidades de Adaptación Intestinal o presentan complicaciones asociadas a la NP, en los que es previsible que la realización del trasplante alargue su supervivencia y mejore su calidad de vida³⁰³. En todos los casos los pacientes o sus tutores deben ser informados de todos los riesgos del procedimiento y de las razones de la decisión.

En el último Simposio Internacional de Trasplante Intestinal celebrado en el año 2005, se consensuó que el TI estaría indicado en “los enfermos con Fracaso Intestinal irreversible en los que es previsible una mala evolución con NP”. En este Simposio se desarrollaron las actuales indicaciones del TI, similares a las propuestas por la Sociedad Americana de Trasplantes, que engloban las situaciones detalladas a continuación (Tabla 17)^{20, 28, 101, 304}.

Tabla 17. Indicaciones del Traplante intestinal

INDICACIONES DEL TRAPLANTE INTESTINAL	
Fracaso intestinal que habitualmente conduce a muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo	<ul style="list-style-type: none"> - SIC extremo - Trastornos congénitos del epitelio intestinal
Fracaso intestinal con complicaciones de riesgo vital	<ul style="list-style-type: none"> - Colestasis mantenida - Episodios repetidos de sepsis - Pérdida de accesos venosos profundos - Episodios frecuentes de deshidratación severa
Fracaso intestinal con alta morbilidad y pobre calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalizaciones frecuentes - POCI*

* POCI: síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal

● **Fracaso intestinal que habitualmente conduce a muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo** ²⁰

Bajo este epígrafe se incluyen situaciones de FI irreversible como el SIC extremo y alteraciones congénitas del epitelio intestinal ¹.

– SIC extremo: el TI está indicado en pacientes sin posibilidad de conseguir la Adaptación Intestinal y debe realizarse antes de la aparición de complicaciones graves asociadas a la NP. Se incluye a pacientes con intestino no reconstruible, anastomosis duodenocólicas, y resecciones intestinales masivas con un segmento residual menor de 10 cm. en niños pequeños, o 30 cm. en niños mayores ³⁰⁵. También abarca a pacientes con enfermedad de Hirschsprung extensa (menos de 50 cm. de intestino normalmente inervado), tumores intraabdominales invasivos como los tumores desmoides y lesiones de la arteria mesentérica superior ²⁴⁵.

– Trastornos congénitos del epitelio intestinal: este grupo de pacientes debe ser referido de forma precoz para la valoración del trasplante, ya que las posibilidades de Adaptación Intestinal que presentan son nulas ^{10, 305}.

● **Fracaso intestinal con complicaciones de riesgo vital**

Los pacientes con FI desarrollan complicaciones graves relacionadas con la administración de NP. Entre ellas se encuentran:

– Colestasis mantenida a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas. La progresión de la enfermedad hepática precisa de la consideración del trasplante para evitar el fallecimiento del paciente. Los parámetros a vigilar son la aparición de niveles de bilirrubina superiores a 3 mg/dl, esplenomegalia, trombocitopenia progresiva, varices gastroesofágicas, coagulopatía, hemorragia en la ostomía, fibrosis hepática o cirrosis ¹.

- Episodios repetidos de sepsis en relación con catéteres venosos profundos. Se trata de pacientes con riesgo elevado de mortalidad y frecuentes hospitalizaciones para su tratamiento. Se han establecido como criterios de TI: el desarrollo de dos o más episodios al año de sepsis sistémica, un episodio de fungemia al año, un proceso de shock séptico o la aparición de un síndrome de distrés respiratorio agudo ¹. También se han incluido el desarrollo de focos infecciosos metastásicos o la colonización por gérmenes multirresistentes ²⁰.

- Pérdida de accesos venosos profundos. La trombosis del sistema venoso profundo es una de las indicaciones de TI más frecuentes en el adulto porque conlleva la pérdida de accesos venosos para la administración del soporte nutricional. En muchas ocasiones, estos pacientes requieren de un trasplante precoz pues es previsible que precisen de accesos venosos hasta transcurridos seis meses después del trasplante. Las indicaciones de TI aceptadas en niños pequeños son la pérdida por trombosis de dos de los cuatro accesos venosos profundos convencionales (ambas venas yugulares internas y subclavias) y en niños mayores tres de los seis accesos (yugulares, subclavias y venas femorales) ²⁰.

- Episodios frecuentes de deshidratación severa con pérdidas de electrolitos incontrolables. Se trata de pacientes que precisan de hospitalizaciones prolongadas con aumento de la morbilidad asociada a su patología de base ¹⁷.

● **Fracaso intestinal con alta morbilidad y pobre calidad de vida**

Se deben valorar ciertos casos de pacientes con frecuentes hospitalizaciones o mala calidad de vida en patologías como el síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal u ostomías con alto débito de difícil control ³⁰⁵.

Además debe plantearse en niños con un desarrollo situado en dos desviaciones estándar por debajo del peso y talla a pesar de un adecuado soporte nutricional. Estos

niños son un claro exponente de casos en los que la NP no produce el suficiente beneficio y no hay que esperar a que se produzca un grave deterioro físico y nutricional para valorar al paciente como candidato a trasplante.

Contraindicaciones del TI

Las contraindicaciones del TI pediátrico son similares a las aplicadas en otros trasplantes de órganos sólidos. Entre las contraindicaciones ABSOLUTAS para la realización del TI se encuentran ^{1, 304-306}.

- Lesiones neurológicas graves o de curso progresivo.
- Enfermedades incompatibles con la vida de origen no gastrointestinal.
- Tumores malignos no resecables.
- Problemas psicosociales severos o irresolubles.
- Sepsis activa.
- Pérdida de todos los accesos venosos profundos.

Como contraindicaciones RELATIVAS para el TI se aceptan las siguientes:

- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Imposibilidad de asegurar accesos venosos profundos durante los seis meses siguientes al trasplante ¹.
- Neoplasias benignas de pronóstico poco claro.

7.6.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

En la actualidad se practican tres técnicas básicas de TI junto con las modificaciones que se han ido desarrollando a partir de éstas. Todas ellas derivan de la propuesta de Starzl de “cluster” o racimo que considera el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior como dos tallos de los que penden las vísceras abdominales como un racimo de uvas. Si el tallo arterial y el drenaje venoso es adecuado se puede extirpar e injertar cualquier segmento del racimo ³⁰⁷.

Trasplante de Intestino Aislado (TIA)

Su indicación radica en pacientes con Fracaso Intestinal permanente no asociado a disfunción de otros órganos ^{10, 308}. Según los datos del RITI del año 2.005, se trata de la modalidad de TI más frecuente en adultos, de forma que un 56% de los adultos trasplantados recibieron un TI aislado frente al 37% de los niños sometidos a TI ¹⁰¹.

Se ha notificado que el TI aislado tiene la capacidad de revertir la enfermedad hepática no cirrótica, lo que sugiere que pacientes con riesgo de hepatopatía y menos de 50 cm. de intestino residual, son susceptibles de beneficiarse de un TI aislado de forma precoz para prevenir la eventual necesidad de un T. hepato-intestinal ³⁰⁹.

Si el trasplante se realiza de donante cadáver, el injerto incluye todo el intestino delgado y en ocasiones también parte de colon. La inclusión del colon es polémica porque aunque mejora la diarrea acuosa, asocia un aumento de la morbi-mortalidad por desarrollo de infecciones graves ³¹⁰. De manera excepcional puede utilizarse un donante vivo en cuyo caso el injerto incluye 100 cm. de yeyuno e íleon. Este procedimiento aporta como ventajas la minimización del tiempo de isquemia y la mejor preparación del receptor, pero no se conocen bien las potenciales desventajas para el donante ³¹¹. En el RITI del año 2.003 la comparación de los trasplantes intestinales de donante vivo recogidos (n=32) con los realizados de donante cadáver (n=957) no objetivó diferencias en la supervivencia del paciente (66,7% vs. 64,7%) o injerto (59,3% vs. 67,6%) transcurrido un año del trasplante ¹⁰¹. Debido a que menos del 10% de los candidatos a TI aislado fallecen en lista de espera de trasplante ³¹² la justificación de realizar un trasplante de donante vivo radica en que un 32% de los pacientes no trasplantados desarrollarán hepatopatía y precisarán un T. hepato-intestinal ³⁰⁰.

Trasplante combinado de Hígado e Intestino (THI)

Se usa en casos de Fracaso Intestinal permanente asociado a fallo hepático irreversible con presencia de hipertensión portal o colestasis severa ¹. Su indicación se basa principalmente en los hallazgos histológicos en la biopsia hepática, apoyados por la clínica y análisis de la función hepática. En ausencia de fallo hepático, sus indicaciones radican en la trombosis porto-mesentérica y estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C ó S), susceptibles de corregirse incluyendo el hígado en el injerto. Actualmente es la modalidad más empleada, especialmente en el niño, de acuerdo a los datos del RITI (año 2.005) que recoge la aplicación del trasplante hepato-intestinal en el 50% de los niños trasplantados frente al 20% de los adultos sometidos a TI ¹⁰¹.

La técnica más habitual de THI es su realización “en bloque”, con inclusión del duodeno y cabeza de páncreas del donante con el injerto para evitar la reconstrucción biliar que asociaba frecuentes y graves complicaciones biliares ³⁰⁸. Cuando existe discrepancia entre el tamaño del donante y el receptor, se propone la técnica de reducción del hígado con trasplante de un segmento hepático más el intestino ³¹³. También se han descrito técnicas de reducción del injerto de intestino aislado permitiendo reducir las ratios tradicionales de donante/receptor de 0,5-1,1 (peso) y talla 0,8-1,2 (altura) a cifras de 0,7-3,8 (peso) y 0,8-2,0 (altura) tras la reducción ³⁰⁰.

Trasplante Multivisceral (TMV)

Entre las indicaciones del trasplante multivisceral, con inclusión de tres o más vísceras abdominales en el injerto, se encuentran enfermedades como el POCI o la poliposis juvenil difusa ¹⁰⁴. Otras patologías más propias de la edad adulta incluyen trombosis extensas de los vasos esplácnicos y tumores intraabdominales ^{307, 310}. El número de órganos que se trasplantan (estómago, ID, hígado o páncreas) depende de la extensión de la patología abdominal en el momento de la intervención ⁴².

Esta modalidad de trasplante se realiza con más frecuencia en adultos, donde supone un 24% de los trasplantes, frente al 13% de los trasplantes intestinales realizados en niños¹⁰¹.

Trasplante Hepático Aislado

En niños con SIC y una longitud de intestino residual suficiente en teoría para conseguir la autonomía digestiva, la enfermedad hepática puede interferir con el proceso de adaptación e incluso conducir al fallecimiento del paciente. En estos casos, el trasplante hepático aislado puede aumentar la supervivencia gracias a sus ventajas como son la mayor disponibilidad de este órgano, la ejecución del trasplante mediante técnicas eficaces de reducción y la necesidad de una menor inmunosupresión^{10, 314}. La primera serie de trasplante hepático aislado en niños con SIC fue publicada por Lawrence y cols. en 1994, informando más recientemente Horslen y cols. de una alta tasa de supervivencia tras la realización de esta modalidad de trasplante en 11 niños, algunos de los cuales precisaron técnicas quirúrgicas de alargamiento intestinal coadyudante³¹⁵.

7.6.3 TRATAMIENTO POSTRASPLANTE

En la actualidad el tratamiento postrasplante presenta la desventaja de que el número de pacientes trasplantados no es lo suficientemente grande como para realizar ensayos clínicos controlados para definir los aspectos específicos de su tratamiento. Por el momento no se dispone de evidencia científica sobre el mejor protocolo de tratamiento, de forma que cada Centro hospitalario aplica unas pautas de soporte nutricional, inmunosupresión y profilaxis antimicrobiana acordes a su experiencia previa^{104, 302}.

Nutrición

Tras el trasplante se inicia reposición inmediata de las pérdidas hidroelectrolíticas vía parenteral. La nutrición enteral debe comenzarse tan pronto como sea posible,

normalmente entre el 4º y 7º día postrasplante. Unos programas empiezan con fórmulas elementales diluidas y otros sin diluir, con aportes bajos de lípidos que se van incrementando de forma progresiva según la tolerancia. La vía de elección es la yeyunostomía debido a que el vaciamiento gástrico está enlentecido tras el trasplante³⁰². Si la evolución es favorable, se realiza ciclado de la NP y se introducen fórmulas no elementales en la nutrición enteral.

La alimentación oral se suele iniciar transcurridas dos semanas en el TI aislado y cuatro semanas en el THI o TMV, de forma que la mayoría de los receptores consiguen recibir la totalidad de las calorías vía enteral en las primeras 4 ó 6 semanas postrasplante. Las series de trasplante intestinal publicadas informan de que los pacientes que reciben un TI aislado tardan menos tiempo en adquirir la autonomía digestiva que en los casos de trasplante hepato-intestinal³¹⁶.

Inmunosupresión

Los agentes inmunosupresores utilizados tras el TI han ido cambiando a lo largo de los años, sin que exista hasta el momento información precisa para la aplicación de un protocolo determinado de inmunosupresión. Los objetivos del tratamiento son prevenir la aparición de rechazo celular (complicación más frecuente) y de procesos infecciosos que son la principal causa de muerte (50% del total)^{27, 104, 301}.

El tacrolimus (Prograf®), agente inhibidor de la calcineurina, ha sido la piedra angular para mantener la inmunosupresión tras el TI. Existen investigaciones en marcha con el objetivo de optimizar sus efectos biológicos con minimización de su toxicidad²⁷. En el periodo inicial se recomienda mantener niveles de tacrolimus de entre 15 y 20 ng/ml, con un descenso gradual de los mismos hasta alcanzar niveles de 5-10 ng/ml transcurrido un año del trasplante³⁰².

La asociación tradicional de tacrolimus con esteroides (metil-prednisolona) o azatioprina (Imurel®) ha dejado paso a la adición de nuevos agentes antiproliferativos como micofenolato mofetilo (CellCept®, 1.997) o rapamicina (Sirolimus®, 1.998), que han demostrado ser eficaces en la prevención del rechazo celular. La utilización de anticuerpos monoclonales antirreceptores de interleukina-2 como el basiliximab (Simulect®) y el daclizumab (Zenapax®, 1.998) también han demostrado su eficacia³¹⁷. La inmunomodulación mediante irradiación intestinal a bajas dosis, que en un principio parecía mostrar buenos resultados, ha sido abandonada en favor de terapias biológicas como protocolo de inducción mediante la deplección perioperatoria de los linfocitos nativos del receptor¹⁰⁴. Se han utilizado para este propósito la globulina de conejo anti-timocito (Timoglobulina®, 2.001), que depleciona la población de linfocitos T o anticuerpos monoclonales frente al receptor CD-52, el alemtuzumab (Campath 1H®, 2.001), con deplección de linfocitos T, B y células asesinas naturales^{318, 319}. Se conoce poco sobre la farmacocinética de estos nuevos agentes y su óptima combinación con el tacrolimus en el TI pediátrico. El papel de otras terapias biológicas como anticuerpos anti-CD3 humanizados o anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral alfa (Infliximab®) también está en estudio²⁷.

Profilaxis anti-infecciosa

La intensa terapia inmunosupresora ha tenido como consecuencia un aumento de la prevalencia de infecciones virales, especialmente por el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV) y adenovirus³¹⁷. La mejor estrategia para controlar las infecciones virales es la prevención mediante la administración de antivirales durante periodos prolongados³¹⁰. Los fármacos más usados son la gammaglobulina hiperinmune anticitomegalovirus (Cytogam®), de forma inmediata tras el trasplante; el ganciclovir intravenoso durante 2 ó 3 meses y el aciclovir oral durante un año

postrasplante ^{42, 302, 319}. En el periodo postrasplante se realiza descontaminación selectiva intestinal con colimicina, nistatina y tobramicina, mientras que para la profilaxis frente a la infección por *pneumocystis carinii* se administra trimetoprim-sulfametoxazol ³²⁰.

7.6.4 COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

7.6.4.1 COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS

A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora las complicaciones inmunológicas continúan siendo frecuentes, sobre todo el rechazo celular y con menos frecuencia la Enfermedad de Injerto Contra Huésped.

● Rechazo celular agudo

La aparición de rechazo celular tras el trasplante intestinal se debe al potente estímulo antigénico que supone la gran cantidad de tejido linfoide que contiene el intestino ²⁸. En Miami, Kato y cols. notifican una tasa de rechazo agudo de 6,2 episodios de rechazo por cada 100 pacientes trasplantados-meses de seguimiento ²⁹⁹.

La detección precoz del rechazo agudo es de vital importancia para evitar su evolución hacia un rechazo exfoliativo, cuadro con elevada mortalidad ³²¹. El diagnóstico clínico no es válido ya que la aparición de diarrea, síntoma más frecuente, aparece también por el desarrollo de infecciones o toxicidad medicamentosa. La interpretación conjunta de parámetros bioquímicos como la citrulina plasmática ³²², calprotectina fecal ³²³, proteínas MUC2 y MUC4 ³²⁴, granzyme B y perforina ³²⁵ no ha sido suficientemente contrastada como predictor fiable del rechazo intestinal, pero parece que podría serlo.

Actualmente el mejor método para el diagnóstico del rechazo intestinal son las endoscopias seriadas con múltiples biopsias del injerto que permitan un examen histológico. El grado de rechazo histológico se clasifica de acuerdo al consenso acordado en el VIII Simposio Internacional de Trasplante Intestinal (año 2003) ³²⁶

(Tabla 18). El protocolo del número de biopsias a realizar varía según cada hospital refiriendo entre una ileoscopia por semana los primeros dos meses a 2-3 biopsias por semana el primer mes y después semanalmente durante 3 a 4 meses^{104, 299, 320}. Todas las Instituciones coinciden en realizar al menos una ileoscopia mensual durante el primer año postrasplante.

Tabla 18. Criterios histológicos de rechazo celular agudo en el injerto intestinal³²⁷

GRADOS	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS
Grado 0	No evidencia de rechazo agudo
Grado indeterminado	Rechazo indeterminado
Grado 1	Rechazo medio
Grado 2	Rechazo moderado
Grado 3	Rechazo severo

Tras el diagnóstico de rechazo celular agudo el tratamiento consiste en la administración de bolos intravenosos de corticoides, ajustando la dosis del fármaco al grado de rechazo²⁹⁹. También se aumenta la dosis de tacrolimus con el objetivo de lograr niveles de 15 a 20 ng/ml, similares a los del periodo postrasplante. En los enfermos que no responden a corticoides se emplean anticuerpos anti-linfocito OKT3 o globulina anti-timocítica durante 7 a 14 días³⁰².

El RITI informa de una tasa de rechazo en el TI aislado del 57% frente a una tasa del 39% en T. hepato-intestinal¹⁰¹. Otras series como la de Nebraska también confirman una mayor tasa de rechazo en el TI aislado 77% frente al THI (60%)³²⁸. Este dato sugirió un hipotético papel protector del hígado en la prevención del rechazo intestinal, bien por la intervención de factores solubles secretados por este órgano o por la implicación de fenómenos de delección y/o anergia de clones de linfocitos aloreactivos.

No obstante, un estudio reciente ha abierto el debate al notificar una menor tasa de rechazo en trasplantes multiviscerales que no incluían el hígado comparada con la del T. hepato-intestinal, y no encontrar diferencias significativas entre la tasa de rechazo del TI aislado frente al T. hepato-intestinal ²⁹⁹. Estos autores sugieren que la mayor extirpación de tejido linfoide del donante en el T. multivisceral, disminuye las posibilidades de rechazo por descender la carga antigénica que recibe el receptor. Ante estas informaciones discordantes, se precisa cautela y no se recomienda por el momento la inclusión del hígado en el injerto por su potencial efecto beneficioso sobre el rechazo celular.

El rechazo agudo exfoliativo es una forma severa de rechazo celular con descamación masiva del intestino y pérdida del injerto en más del 50% de los casos ³²¹. Su presentación, asociada en ocasiones a infecciones virales (CMV, VEB), es muy variable, notificándose su aparición entre 9 días y 45 meses tras el trasplante. Goulet y cols. publican la mayor serie europea de TI (52 TI pediátricos) informando de una tasa de rechazo agudo del 48% con una incidencia de rechazo tipo exfoliativo del 36% de todos los casos de rechazo ³²⁰.

● **Rechazo celular crónico**

El rechazo celular crónico se produce por el desarrollo de una arteriopatía obliterativa crónica de los vasos mesentéricos y presenta un mal pronóstico, pues asocia una mortalidad cercana al 15% y conlleva la dependencia de la NP ³²⁹. Los Centros hospitalarios con mayor experiencia en el TI como el de Pittsburgh, señalan una tasa de rechazo celular crónico de entre el 6 y 10%, con aparición variable entre 69 y 3.000 días tras el trasplante ³¹⁷. Suele haber antecedente de rechazo agudo intenso y aparece con más frecuencia en el TI aislado que en el T. hepato-intestinal ³²⁹.

● **Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)**

La incidencia de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) en el trasplante intestinal se estima en un 4,9 a un 9% a partir de las series más amplias publicadas como la de Pittsburgh ³³⁰ ó Miami ²⁹⁹, con una media de aparición de 1,2 meses tras el trasplante.

El signo clínico más frecuente es el rash cutáneo junto con la aparición de diarrea, úlceras en mucosas o adenopatías. El diagnóstico de certeza es histológico presentando mala respuesta al tratamiento convencional ³³¹.

● **Trastornos Linfoproliferativos Postrasplante (TLP)**

El concepto de Trastornos Linfoproliferativos Postrasplante (TLP) engloba un conjunto de patologías desarrolladas por una linfoproliferación anómala, con aparición desde una hiperplasia reactiva linfoide a un linfoma diseminado ³³². Las distintas series divulgadas comunican una tasa de incidencia de estos trastornos que varía entre el 3,8 y un 11% ^{299, 320, 328}, siendo más frecuente en el TI en niños que en adultos ²⁸. Así, el RITI del año 2003 informa de la aparición de TLP en el 13,5% de niños sometidos a TIA, en el 15,4% de los trasplantes pediátricos combinados de hígado e intestino y hasta un 20,8% en la modalidad de TMV ¹⁰⁰.

La mayoría de estos trastornos se han relacionado con la infección por el VEB ³³³, por lo que ante un aumento en los niveles de DNA de este virus la tendencia es reducir la dosis de tacrolimus u otra inmunosupresión en un porcentaje del 25-50% ^{302, 334}.

Cuando se diagnostica un TLP de bajo grado la primera línea de tratamiento consiste en la reducción de la inmunosupresión que suele ser eficaz. En casos de TLP de alto grado, con aparición de un linfoma, se utiliza el rituximab (Mabthera®), un anticuerpo monoclonal anti CD20 como primera línea de terapia ^{335, 336}, añadiendo en ciertos casos dosis bajas de ciclosporina ³³⁷. Si el paciente no responde y el TLP recurre o progresa a

pesar del tratamiento se debe iniciar un protocolo de tratamiento de linfoma no-Hodgkin por oncólogos.

7.6.4.2 INFECCIONES

La profilaxis anti-infecciosa ha reducido la incidencia de infecciones, pero es preciso una monitorización continua de la presencia de virus en sangre o tejidos para su detección y tratamiento precoz. Los controles se realizan según el protocolo aprobado por cada Centro hospitalario, normalmente de forma bisemanal el primer mes y después mensualmente, con técnicas de diagnóstico molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ^{28, 104, 302}.

Kato y cols. informan de una alta tasa de procesos infecciosos en los pacientes pediátricos sometidos a TI, superior al 90%, con una media de 5 infecciones por paciente en el periodo postrasplante: un 90% de infecciones bacterianas, 11% de origen fúngico y un 4% de infecciones virales ²⁹⁹. La incidencia de infección por CMV en receptores de un injerto intestinal es alta (19-29%) pero goza de un buen pronóstico con el tratamiento adecuado. La enteritis por CMV o adenovirus puede simular clínica e histológicamente el rechazo celular y producir la pérdida del injerto. Por este motivo, se aconseja evitar los trasplantes de donantes positivos para CMV en receptores con serología negativa para este virus ³³⁸. Como se ha señalado, el VEB asocia mayor morbi-mortalidad por su asociación con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos postrasplante ³²⁰.

7.6.4.1 OTRAS COMPLICACIONES

En niños suele existir retraso pondero-estatural después del trasplante, sobre todo si la enfermedad fue de comienzo neonatal, por la pérdida de periodos vitales de crecimiento rápido. Tras el trasplante pueden alcanzar velocidades normales de crecimiento pero no conseguir un remonte suficiente con el resultado final de sufrir una

talla corta ³³⁹. También se objetivan defectos de mineralización ósea por el uso de corticoterapia y otros fármacos usados antes del trasplante ³⁴⁰. La administración de tacrolimus se ha asociado a cuadros de disfunción renal, hipertensión arterial y desarrollo de diabetes ³⁴¹.

8. COMPLICACIONES CRÓNICAS

La mayor supervivencia de los pacientes con SIC gracias a los avances en su tratamiento ha producido un aumento de las complicaciones crónicas, en concreto de las asociadas a la NP, como la disfunción hepática o la sepsis asociada a catéter.

Tras la terapia inicial, el tratamiento del SIC consistirá en tratar o evitar la aparición de estas complicaciones^{86, 152}.

8.1 HEPATOPATÍA

La enfermedad hepática es la complicación más frecuente en pacientes con SIC y una importante indicación de trasplante hepato-intestinal combinado.

La administración prolongada de NP en estos enfermos se asocia con el desarrollo de colestasis y enfermedad hepática progresiva, sin que se conozca el mecanismo exacto de esta asociación. En un principio se supuso que existía un mecanismo de toxicidad directa de la NP sobre el hígado, sin embargo, recientemente se ha sugerido la importancia de un estado pro-inflamatorio, inherente al fallo intestinal, que promovería la inflamación hepática y fibrosis independientemente de la NP. En base a ello, Goulet y cols. han propuesto sustituir el término *“daño hepático relacionado con la NP”* por el de *“daño hepático relacionado con el fallo intestinal”*¹, más general que el anterior y que responde mejor a la naturaleza multifactorial del cuadro. De hecho, los factores que más contribuyen al desarrollo de colestasis son el empeoramiento de la función intestinal, la disminución de la cantidad de sales biliares y el sobredesarrollo bacteriano a través de traslocaciones clínicamente silentes desde el intestino al hígado^{3, 27}.

La mayoría de los trabajos publicados definen la aparición de enfermedad hepática por un aumento superior a 1,5 veces el valor normal de uno o más de los siguientes parámetros: bilirrubina conjugada, transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) o fosfatasa alcalina^{88, 342}. Los estudios más recientes revelan que los niños con Fracaso Intestinal en tratamiento con NP prolongada desarrollan hepatopatía en el 40-60% de los

casos frente a un 15-40% en los pacientes adultos ^{3, 20, 343}. Las tasas de incidencia observadas en las series publicadas son variables en base a las diferentes definiciones de disfunción hepática, así como por la heterogeneidad de las muestras. La hepatopatía llega a ser irreversible en un 3 a 19% de los niños con SIC dependientes de NP ²⁰.

8.1.1 ETIOPATOGENIA

La identificación de los agentes desencadenantes de la enfermedad hepática es esencial para poder desarrollar medidas eficaces que disminuyan su incidencia y de forma concomitante el coste del SIC. Aunque en la actualidad la etiología de la disfunción hepática es desconocida, se han señalado diversos factores que contribuyen a su desarrollo en el paciente con Fracaso Intestinal ³⁴³ (Tabla 19).

Tabla 19. Factores etiológicos de la enfermedad hepática asociada al FI

VARIABLES IMPLICADAS EN LA HEPATOPATÍA EN EL FI
Prematuridad y bajo peso al nacimiento
Longitud del intestino residual (SIC ultracorto)
Duración de la NP
Exceso de de lípidos (>2-2,5 gr/Kg/día) y glucosa en NP
Déficit de ácidos grasos esenciales, taurina, cisteína y colina
Componentes tóxicos de la NP/ peroxidación
Ausencia de nutrición enteral
Reducción de la circulación enterohepática
Sobrecrecimiento bacteriano
Sepsis recurrentes

Prematuridad y el bajo peso al nacimiento

La presencia de prematuridad y el bajo peso al nacimiento se han relacionado con un aumento en la incidencia de lesión hepática ³⁴⁴. Es difícil saber si son factores de riesgo independientes o asociados. En la aparición de colestasis en prematuros influye la inmadurez en el transporte biliar y una disminución del pool de sales biliares comparada

con recién nacidos a término y adultos³⁴⁵. La reducción de la circulación enterohepática contribuye al daño hepático por estasis intestinal y aumento del sobrecrecimiento bacteriano. En recién nacidos también se ha objetivado un déficit del proceso de sulfatación, paso importante en la solubilización de las sales biliares tóxicas como el ácido litocólico. En ratas el aumento de este ácido produce hiperplasia de los conductos biliares, colelitiasis y colestasis intrahepática³⁴⁶.

Según Beale y cols. el desarrollo de colestasis está relacionado con el peso al nacer y la duración de la NP. Realizan un estudio sobre 62 recién nacidos prematuros que reciben NPT con una incidencia global de colestasis del 23%. En relación al peso, la incidencia de colestasis fue del 50% en niños con un peso al nacer menor de 1.000 gramos y descendía al 7% si el peso al nacer era mayor de 1.500 gramos³⁴⁷. Estos datos han sido confirmados recientemente por Beath y cols. que encuentran una mayor incidencia de colestasis cuando los niños tienen una edad gestacional menor de 34 semanas de gestación y peso al nacer menor de 2.000 gr³⁴⁴.

Tipo de cirugía

La hepatopatía es más frecuente en pacientes con SIC ultracorto o múltiples laparotomías³⁴³. También entre los enfermos con SIC de origen neonatal, especialmente en patologías como la enterocolitis necrotizante o la atresia intestinal múltiple^{130, 348}. En casos con resección ileal la disrupción de la circulación enterohepática aumenta el riesgo de daño hepático de igual modo que ocurre en pacientes con ausencia de continuidad intestinal^{349, 350}. En los pacientes que sufren resección de la válvula ileocecal se ha atribuido un mayor riesgo de disfunción hepática por estar favorecido el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano.

Duración de la Nutrición Parenteral

La asociación de la enfermedad hepática con la administración de NP prolongada es controvertida. Beath y cols. encuentran que si la duración de la NP en recién nacidos prematuros es superior a 60 días la incidencia de colestasis es de un 80% y si se prolonga durante 90 días asciende al 90% ³⁴⁴. Es difícil determinar el grado de influencia de la prematuridad en estos resultados ³⁴⁷.

Composición de la Nutrición Parenteral

La lesión hepática parece estar relacionada con un déficit o exceso de macronutrientes en la solución de NPT ¹. Existen evidencias de que las emulsiones de lípidos inducen la aparición de colestasis y esteatosis en niños y adultos con Fracaso Intestinal y NPT ^{342, 350}. Se han sugerido varios mecanismos implicados como son el efecto directo de los lípidos en los hepatocitos, la producción de citoquinas inflamatorias ³⁵¹ o una activación de los macrófagos por el exceso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, contenidos en soluciones como el Intralipid[®]. Estos ácidos grasos conducen a la acumulación hepática de fosfolípidos o fitoesteroles por lipoperoxidación ³⁵²⁻³⁵⁴. Por este motivo se ha propuesto administrar la NP sin adición de lípidos durante las primeras semanas de vida hasta que la función hepática se estabilice, seguida de una dieta baja en grasas (máximo 2-2,5 gr/kg/día) ³⁵⁵. Bianchi y cols. encuentran una disminución de la disfunción hepática con este método, denominado “hepatosparing”, en una muestra de 22 pacientes ⁷⁷.

Por otro lado, estudios en animales han mostrado que un aporte inadecuado de aminoácidos interviene en la producción de colestasis ³⁵⁶. Ensayos en neonatos sugieren un efecto directo del aminoácido en la membrana del hepatocito canalicular relacionándose la incidencia de colestasis con el volumen y la ingesta acumulada de aminoácidos. La taurina, uno de los principales ácidos biliares conjugados, aumenta el

flujo biliar y protege de la toxicidad del ácido litocólico³⁵⁷. Se ha descrito que el déficit de taurina y otros aminoácidos como la cisteína en recién nacidos prematuros y la colina en niños mayores y adultos parecen contribuir a la lesión hepática³⁴³.

La administración de un aporte excesivo de hidratos de carbono produce hiperinsulinismo y esteatosis porque al rebasar su capacidad de oxidación (5-7 mg. de glucosa /kg/min) se depositan en el hígado en forma de lípidos o glucógeno^{170, 358}.

Trabajos recientes han descrito una asociación entre el exceso de manganeso y la aparición de hepatopatía en adultos y niños mayores con NPT prolongada. El manganeso se excreta en la bilis, teniendo un efecto tóxico que produce aumento de la colestasis³⁵⁹. La sobrecarga de cromo, aluminio o hierro también parece ser perjudicial aunque no se ha podido demostrar hasta el momento una relación directa con la aparición de la disfunción hepática^{144, 360, 361}.

Nutrición enteral

La ausencia de alimentación enteral se asocia con mayor aparición de hepatopatía³⁴³. La falta de nutrientes en la luz intestinal produce disminución de los niveles de hormonas gastrointestinales³⁶² con enlentecimiento del tránsito intestinal que aumenta el sobrecrecimiento bacteriano, la traslocación bacteriana y la sepsis, así como la producción de ácido litocólico. También la disminución de la liberación de colecistoquinina favorece la aparición de colelitiasis y colestasis por estasis biliar³⁶³.

Sobrecrecimiento bacteriano (SCB)

Es uno de los factores más importantes en el desarrollo de colestasis a través de mecanismos como la reducción del flujo biliar, episodios de colangitis ascendente y aumento de la traslocación bacteriana^{130, 348, 364}. Además el sobrecrecimiento bacteriano aumenta la desconjugación intraluminal de sales biliares con la producción de

sustancias hepatotóxicas como ácidos biliares desconjugados y ácido litocólico endógeno.

Se ha observado que el etanol y lipopolisacáridos producidos por las bacterias intestinales pueden activar los macrófagos hepáticos que producen factores hepatotóxicos como el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α)³⁶⁵.

Sepsis

La hepatopatía es más frecuente cuando hay episodios recurrentes de sepsis, tanto asociados a catéteres venosos centrales como a traslocación bacteriana por sobrecrecimiento bacteriano^{344, 348, 366}. La sepsis por microorganismos gram-negativos produce disminución de la secreción de bilis y fibrosis hepática secundaria a la endotoxemia. Investigaciones recientes confirman la asociación entre el desarrollo de colestasis y el diagnóstico de sepsis recurrentes y falta de aporte enteral³⁴³.

Otros factores

Aunque no son bien conocidos se postula la intervención de mecanismos inflamatorios locales y sistémicos que intervendrían en el inicio y perpetuación de la lesión hepática en pacientes con NP. También se ha sugerido que la pérdida de tejido linfoide tras la resección intestinal desempeña un papel en el desarrollo del daño hepático.

8.1.2 DIAGNÓSTICO

El paciente con Síndrome de Intestino Corto precisa de una evaluación seriada de la función hepática que incluya una valoración clínica y funcional, así como pruebas de imagen y biopsias hepáticas para el estudio histológico¹. El análisis de forma conjunta de estos datos permitirá determinar el tratamiento óptimo en cada enfermo.

Los síntomas y signos clínicos varían desde la aparición de ictericia hasta el desarrollo gradual de hipertensión portal con aparición de circulación venosa colateral

abdominal, esplenomegalia y hemorragia por la ostromía. El desarrollo de varices esofágicas es raro en niños ³⁶⁷. En adultos, los hallazgos clínicos son poco frecuentes hasta que la disfunción hepática avanza y aparece hepatomegalia ²⁰.

Se deben realizar controles periódicos de la función hepática según el protocolo de cada Centro. La aparición de trombopenia o prolongación del tiempo de protrombina son signos de aparición tardía cuando el daño hepático se ha establecido ^{20, 304}.

La realización de biopsias hepáticas cada 6 ó 12 meses permite determinar el grado de daño hepático y la necesidad de trasplante hepático. La evolución de la hepatopatía se refleja en la siguiente figura (Figura 7), con un tiempo de evolución variable según los factores de riesgo de cada paciente. Goulet y cols. informan de un periodo medio de 12 meses desde que se diagnostica la fibrosis portal hasta la aparición de cirrosis ¹⁰.

Figura 7. Progresión histológica de la hepatopatía asociada al Fracaso Intestinal ³⁴³



Diversos estudios apuntan a que el patrón anatomopatológico no siempre es predictivo de la potencial recuperación de la función hepática, pero clásicamente se han aceptado como hallazgos de lesión hepática reversible la aparición de colestasis centrolobulillar, esteatosis macrovacuolar (infrecuente) e inflamación periportal con células polinucleares en la biopsia hepática. La lesión hepática se considera irreversible cuando se objetiva fibrosis portal con proliferación ductular o cirrosis hepática, situación que condiciona la realización de un trasplante combinado de hígado e intestino ^{20, 368}. Diversos autores coinciden en señalar la aparición de fibrosis en puentes como

una situación de severidad intermedia, debiendo tomarse la decisión final de la modalidad de trasplante en función del análisis general del paciente ³⁰⁵.

Recientemente la introducción de una nueva técnica no invasiva denominada elastografía de transición, (Fibroscan[®]), ha demostrado ser eficaz para determinar de forma indirecta el grado de fibrosis hepática. Se precisa de mayor experiencia para conocer su eficacia en el diagnóstico de la hepatopatía y su correlación con la histología obtenida por biopsias.

8.1.2.1 SÍNDROMES CLÍNICOS

La disfunción hepática asociada al Fracaso Intestinal difiere en niños y adultos, diferenciándose tres síndromes clínicos: la colestasis intrahepática, más frecuente en niños; la esteatosis hepática, más frecuente en adultos y la aparición de barro biliar y colelitiasis en ambos grupos ⁷⁹. El daño hepático puede progresar hacia la cirrosis hepática con aparición de hipertensión portal y ocasionar fallo hepático, evolución más frecuente en recién nacidos y niños que en la edad adulta ²⁰. La evolución más tórpida de la hepatopatía en la edad pediátrica parece estar relacionada con la mayor susceptibilidad de los hepatocitos al daño metabólico en la edad infantil y con las diferentes etiologías de la enfermedad primaria intestinal ³⁴³.

Colestasis intrahepática

La colestasis consiste en una reducción del flujo biliar con retención de éste en el hígado y aumento de la concentración sérica de los productos biliares (colesterol, pigmentos y ácidos biliares). Su incidencia se cifra en un 30 a 60% de los niños con disfunción hepática asociada al Fracaso Intestinal ³³¹. En adultos, su desarrollo se ha asociado con un segmento de intestino residual inferior a 50 cm ³⁴³.

El signo clínico más precoz de la colestasis es la aparición de ictericia, que puede ser muy precoz en las dos primeras semanas de inicio de la NP, y aumentar en episodios

intercurrentes de sepsis. La histología de la colestasis muestra progresivamente proliferación de conductos biliares, fibrosis portal, fibrosis pericelular y cirrosis precoz³⁶⁹.

Se define la colestasis como una hiperbilirrubinemia conjugada superior a 2 mg/dl¹² (o cifras de bilirrubina directa superior al 15-20 % de la cifra de bilirrubina total) y se considera colestasis severa si la bilirrubina directa es mayor de 3 mg/dl. Hay notificaciones de un aumento concomitante de la fosfatasa alcalina, GGT y transaminasas en aproximadamente un tercio de los niños con Fracaso Intestinal a la 4 ó 6 semanas de recibir NP, si bien el aumento de fosfatasa alcalina también puede ser secundario a raquitismo en estos pacientes^{117, 343}. Mientras que unos autores identifican la cifra de GGT como marcador precoz de colestasis en pacientes con NP³⁴², otros grupos han sugerido que el indicador más sensible de colestasis precoz es un aumento de las concentraciones de ácidos biliares séricos, especialmente de ácido litocólico.

Esteatosis hepática

La esteatosis aparece en el 40-55% de los adultos con disfunción hepática asociada al Fracaso Intestinal, siendo rara en niños en los que se han descrito casos de aparición muy precoz (tras cinco días de NP)^{342, 343}. Su desarrollo es secundario a aportes excesivamente altos de hidratos de carbono³⁵⁸, déficit de ácidos grasos esenciales o de aminoácidos como la taurina o colina³⁴³. También se está investigando la participación del TNF- α en la patogénesis de la esteatosis. La histología revela infiltración grasa de los hepatocitos, que tiende a disminuir en semanas a pesar de mantener la NP, sobre todo si se reduce el aporte calórico³⁷⁰.

El signo clínico de sospecha del desarrollo de esteatosis hepática es la aparición de hepatomegalia con elevación transitoria de transaminasas, acompañado con menos frecuencia por aumento de la fosfatasa alcalina o bilirrubina³⁷¹.

Colelitiasis y barro biliar

Se estima que alrededor del 20% de los niños con SIC desarrollan colelitiasis con una incidencia de barro biliar que aumenta de un 6% en las tres primeras semanas de NP hasta un 100% a las 6-13 semanas ^{52, 372}. La colelitiasis es más frecuente en pacientes con íleon remanente menor de 100 cm. debido a la saturación de la bilis por colesterol, consecuencia del déficit de sales biliares ⁶⁸. El aumento del tamaño de la vesícula biliar observado en pacientes con NPT comparado con los que son alimentados con vía enteral se debe a la disminución de colecistoquinina, con reducción de la contractilidad de la vesícula biliar ³⁶³.

En pacientes con SIC que conservan la vesícula biliar se aconseja realizar ecografía de control dos veces al año y algunos autores recomiendan la colecistectomía profiláctica, sobre todo si hay sintomatología o elevación de la bilirrubina o enzimas hepáticas, para evitar las complicaciones asociadas a la colelitiasis ¹.

8.1.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La prevención de la hepatopatía en pacientes con FI es objeto de estudio desde hace tiempo. Si fuese posible retrasar la evolución del daño hepático se podría evitar la eventual necesidad de un T. hepato-intestinal en el paciente con SIC ³⁰⁹, ofreciendo un mejor pronóstico si se realiza un TI aislado en ausencia de disfunción hepática grave ¹⁰.

En la actualidad se conoce que la mejor forma de prevenir la hepatopatía sería la suspensión de la NP cuando los cambios histológicos son reversibles ³⁶⁸; no obstante, este tipo de soporte nutricional va a ser necesario en la mayoría de los pacientes. También otras medidas han demostrado ser eficaces en impedir la progresión de la lesión hepática hasta una situación irreversible (Tabla 20). En un futuro se plantea la aplicación de agentes anti-inflamatorios que inhiban los procesos inflamatorios locales y sistémicos que participan en la disfunción hepática en el paciente con SIC.

Tabla 20. Prevención y tratamiento de la disfunción hepática asociada al FI ³⁴³

MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA HEPATOPATÍA EN EL FI
Reducir la duración de la NP
Proporcionar nutrición enteral precoz
Evitar sobrecarga calórica
Reducir el sobrecrecimiento bacteriano
Medidas de manipulación aséptica del catéter
Ácido ursodesoxicólico

Duración y composición de la NP

Se debe intentar la discontinuidad precoz de la NP, con el ajuste de sus componentes a las pautas que han demostrado ser más beneficiosas ²⁴⁵. Se ha comprobado el efecto beneficioso del ciclado de la NP en la reducción del hiperinsulinismo y esteatosis hepática ³⁷³⁻³⁷⁵.

Existen casos de niños con SIC dependientes de NP y con enfermedad hepática avanzada que logran una recuperación funcional y bioquímica de la lesión hepática después de la interrupción del aporte de lípidos intravenosos ³⁵³. Los lípidos administrados deben proporcionar suficientes ácidos grasos esenciales y limitar la peroxidación ³⁵², pareciendo eficaces las emulsiones de aceite de oliva ³⁵⁴. La cantidad de lípidos intravenosos no debe de superar la cifra de 2-2,5 gr/kg/día y se debe disminuir o suprimir su administración ante la aparición de trombocitopenia, hiperbilirrubinemia o ictericia ^{353, 355}.

Para el aporte de aminoácidos existen soluciones pediátricas adaptadas a las necesidades de la infancia con aportes adecuados de cisteína, taurina y colina, aunque los beneficios concretos de la adición de éstos aún no son bien conocidos ^{356, 357, 376}.

Existe un trabajo en el que se tras la administración de glutamina a niños prematuros se objetiva una reducción en el tiempo de NPT y la incidencia de infecciones ³⁷⁷.

Se deben limitar los aportes de *glucosa* para reducir la esteatosis hepática^{374, 378}, así como controlar el contenido de hierro y aluminio en la solución de NP^{361, 379}.

Nutrición enteral

El inicio precoz de la alimentación enteral es la estrategia más efectiva para prevenir la hepatopatía, ya que favorece el flujo biliar disminuyendo la colestasis y el tamaño de la vesícula biliar. La estimulación del eje enterobiliar aumenta tras la administración de Triglicéridos de cadena larga (LCT) o leche materna³⁸⁰.

Los aportes calóricos diarios, vía parenteral o enteral, deben adaptarse a las necesidades del paciente, evitando la sobrecarga calórica total que empeora el daño hepático. La restricción de la ingesta calórica parece haber influido en la disminución de la incidencia de colestasis en los últimos 25 años³⁸¹.

Sobrecrecimiento bacteriano

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano tanto médico, mediante descontaminación selectiva, como quirúrgico, es beneficioso en el tratamiento de la disfunción hepática en adultos y neonatos⁵. Se ha informado de los beneficios de pro y prebióticos en revertir la esteatosis no alcohólica al reducir la endotoxemia y la liberación de TNF- α , por lo que podrían ser de utilidad en prevenir la hepatopatía asociada al Fracaso Intestinal³⁸². Si es bien tolerada, se debe añadir fibra en la nutrición enteral para prevenir el SCB³⁸³. La administración de *Saccharomyces boulardii*, una levadura no patógena, tiene un efecto trófico en el intestino y reduce la traslocación bacteriana por disminuir el SCB y aumentar la secreción de inmunoglobulina A³⁸⁴.

Prevención de la sepsis

La prevención de los episodios de sepsis asociados a catéter con medidas de manipulación aséptica es una de las medidas más importantes para prevenir la aparición de hepatopatía^{344, 366}.

Tratamiento médico

Los fármacos empleados para la prevención y tratamiento del daño hepático actúan mejorando el flujo biliar con reducción del estasis en la vesícula biliar. Se propone la administración de ácido ursodesoxicólico ³⁸⁵ (15-30 mg/kg/día) o colecistoquinina ³⁸⁰, cuya producción endógena puede ser estimulada con bolos de aminoácidos o pequeñas cantidades de nutrientes vía enteral (incluso 5-10 ml/hora).

La eficacia del fenobarbital (3-10 mg/kg/día) es discutida por algunos estudios presentando como principal efecto adverso la sedación ³⁸⁶.

Tratamiento quirúrgico

La presencia de hipoalbuminemia o prolongación del tiempo de protrombina en un paciente con signos clínicos de hipertensión portal conlleva la indicación de un trasplante hepático asociado al de intestino para aumentar las posibilidades de supervivencia del enfermo ³¹⁶.

8.2 SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO (SCB)

El sobrecrecimiento bacteriano se define como un aumento superior a 10^5 UFC/ml del contenido de bacterias anaerobias en el intestino delgado proximal, entre ellas *Streptococcus* (71%), *Escherichia coli* (69%), *Staphylococcus* (25%), *Micrococcus* (22%) y *Klebsiella* (20%) ³⁸⁷.

En los pacientes con Síndrome de Intestino Corto, el SCB aparece por la alteración de los mecanismos naturales protectores como son el peristaltismo intestinal, la resección de la VIC, la acidez gástrica, los ácidos biliares y la inmunidad intestinal ¹⁷². La prevalencia de SCB varía considerablemente dependiendo de la existencia de VIC, íleon terminal o colon en continuidad ³⁸⁸.

8.2.1 FISIOPATOLOGÍA

La proliferación bacteriana anómala en situaciones de resección intestinal empeora la malabsorción de nutrientes, incrementa la traslocación bacteriana y favorece el desarrollo de hepatopatía ya detallado.

Malabsorción de nutrientes

La lesión de la mucosa intestinal por las toxinas y proteasas de las bacterias va a exacerbar la malabsorción de nutrientes intraluminales. La desconjugación de las sales biliares por las bacterias y la deplección del pool de sales biliares impiden la solubilización de las micelas, apareciendo esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles ¹.

También aumenta la producción de ácido litocólico, con toxicidad directa sobre el enterocito. El daño al enterocito conlleva un aumento de la permeabilidad y una pérdida de actividad de las hidrolasas (peptidasas y disacaridasas), localizadas en el glucocálix del borde en cepillo, esenciales para la digestión de los aminoácidos. Así esta lesión predispone al desarrollo de una enteropatía pierde proteínas e hipoalbuminemia ³⁸⁹.

La malabsorción de los hidratos de carbono es consecuencia de la deplección o interferencia con las disacaridasas. Estos hidratos de carbono son metabolizados por las bacterias a AGCC y aumentan la diarrea por incrementar la osmolaridad del fluido intestinal ⁵⁵.

Es frecuente la malabsorción de la vitamina B12 por captación de la misma por las bacterias en el intestino proximal, especialmente gérmenes gram-negativos, disminuyendo la cantidad de esta vitamina que alcanza el íleon distal para su absorción normal. Los niveles de vitamina K y ácido fólico se mantienen normales o aumentados como resultado de su síntesis por las bacterias ⁵⁶.

Los productos de la deshidroxilación de las sales biliares por las bacterias inducen diarrea coleriforme con pérdidas aumentadas de agua y electrolitos ^{4, 67}. En el caso de colonización del intestino por bacterias como la *Escherichia coli* la situación se agrava con empeoramiento de la diarrea.

Traslocación bacteriana

El sobrecrecimiento bacteriano favorece el proceso denominado Traslocación bacteriana (TLB) que consiste en el paso de las bacterias y toxinas intraluminales desde el tracto gastrointestinal a tejidos extraintestinales como ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, riñón y bazo o a la sangre ^{356, 390}.

Recientemente se ha confirmado la existencia de TLB mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que permite localizar a las bacterias mediante la identificación de su DNA ³⁹¹. Las bacterias que aparecen con más frecuencia implicadas en este proceso son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* ³⁹².

Un factor esencial implicado en el desarrollo de TLB en el SIC es el aumento de permeabilidad de la mucosa gastrointestinal, aunque el mecanismo intrínseco no es bien conocido ³⁹³. La TLB favorece la colestasis intrahepática y episodios de colangitis ascendente. También conlleva la existencia de sepsis hepatobiliar, manifiesta o larvada, consecuencia de una microflora intestinal alterada ^{130, 348, 364} y por colonización secundaria del catéter central.

8.2.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha del sobrecrecimiento bacteriano se basa en la clínica, con un amplio espectro de manifestaciones que varían en intensidad, caracterizadas por exacerbación de la diarrea, esteatorrea, anorexia, vómitos, dispepsia y crisis de distensión abdominal con timpanismo. Puede desencadenar alteraciones metabólicas

importantes o anemia megaloblástica, asociando pérdida de peso o retraso en el crecimiento si no es tratado ¹⁵⁰. El exceso de aporte de hidratos de carbono, que son malabsorbidos, puede producir acidosis D-láctica por la acción de microorganismos anaerobios gram-positivos en estos pacientes ³⁹⁴.

Debido a las dificultades técnicas e interpretativas de los actuales métodos diagnósticos del SCB, algunos autores proponen realizar un ensayo terapéutico con la administración de antibióticos de forma empírica ³⁹³. La prueba idónea para el diagnóstico del SCB es la aspiración y cultivo de líquido yeyunal en medios selectivos aeróbicos y anaeróbicos. Este método cuenta con limitaciones como son la potencial contaminación de la muestra por bacterias orofaríngeas durante la intubación, y el hecho de que el SCB puede ser parcheado de forma que la obtención de una única muestra puede dar un resultado falso negativo.

También se han desarrollado varios test diagnósticos no invasivos denominados “Test del hidrógeno espirado” basados en que la digestión por las bacterias de hidratos de carbono no absorbibles genera hidrógeno que se exhala con el aliento ³⁹⁵. La medición de H₂ en el aire espirado se realiza tras administrar una sobrecarga oral de glucosa (2 gr/kg, aporte máximo 50 gramos) o lactulosa (12,5-25 gramos) detectándose un pico precoz de H₂ en el aire espirado por el paciente. El diagnóstico de SCB se establece cuando el nivel de H₂ exhalado aumenta a 20 partes por millón (ppm) o 10 ppm. en dos ocasiones respecto al basal. En individuos con SCB e intestino intacto el aumento máximo de H₂ aparece en menos de una hora y es menos pronunciado que el pico de H₂ que se produce por las bacterias del colon. En pacientes con SIC, el tránsito intestinal acelerado puede invalidar la prueba debido a la llegada precoz de hidratos de carbono malabsorbidos al colon, donde son fermentados apareciendo un pico precoz de H₂ que puede ser debido a SCB o simplemente el pico normal producido a nivel del colon ³⁹³.

La desventaja de esta prueba es que la administración de azúcares no absorbibles y osmóticos puede aumentar la diarrea en algunos pacientes.

Otros métodos descritos para la detección inicial del SCB incluyen la determinación de los niveles de indican en orina y de D-lactato en suero ¹⁷⁵.

8.2.3 TRATAMIENTO

Los diferentes tratamientos utilizados en el sobrecrecimiento bacteriano se aplican de forma empírica, pues hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos controlados sobre la seguridad y eficacia de las terapias utilizadas ^{148, 396}. El tratamiento básico del SCB consiste en la utilización de antibióticos de amplio espectro, especialmente los efectivos contra anaerobios, y suele precisar de suplementos de vitaminas liposolubles, vitamina B12 y ciertos minerales ³⁹³. La validez de la terapia se comprueba con la mejoría clínica, por la mejor tolerancia a la comida o principalmente por estudios de balance fecal.

No existe consenso sobre los antibióticos de elección, recomendándose precaución con la administración de antibióticos de amplio espectro. Estos fármacos aumentan el riesgo de emergencia de bacterias multirresistentes y tienen efectos antifisiológicos en la flora bacteriana del colon, que debe ser preservada para la producción de AGCC. Una terapia antimicrobiana intermitente basada en el metronidazol oral (10-20 mg/kg/día) solo o asociado a trimetoprim-sulfametoxazol (40-50 mg/kg/día) o gentamicina oral (25-30 mg/kg/día) ha demostrado ser efectiva ¹. Entre los pocos estudios randomizados realizados, Attar y cols. encuentran mejoría clínica en pacientes con SCB tras administración de amoxicilina-clavulánico y norfloxacino ³⁹⁷. Existen diferentes pautas de tratamiento, desde su administración los primeros cinco días de cada mes hasta su posología continua, rotándolos cada 1 ó 2 meses para evitar el sobrecrecimiento de organismos resistentes.

Los agentes antimotilidad que se emplean con frecuencia en el SIC como la loperamida, empeoran el SCB al reducir la motilidad y enlentecer el tránsito, contraindicándose en pacientes con sobredesarrollo significativo. De igual modo, deben utilizarse con precaución fármacos antiácidos ya que la hipoclorhidia favorece el SCB. Se han administrado agentes procinéticos como la cisaprida en pacientes con SCB, pero no existen ensayos en pacientes con SIC ⁸¹.

Los efectos beneficiosos de los pro y prebióticos en animales han sido suficientemente contrastados demostrando interferir con la adhesión, invasión y traslocación de las bacterias, neutralizar toxinas bacterianas, aumentar la función de barrera de la mucosa y modular la inmunidad intestinal por mantener la activación de las citoquinas ³⁹³. Aunque existen notificaciones aisladas del beneficio de bacterias probióticas como *Lactobacilli plantarum* 299v ³⁹⁸, o *Saccharomyces boulardii* ¹⁰ en niños con SIC y sobrecrecimiento bacteriano, actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar el uso generalizado de bacterias probióticas en la prevención y tratamiento del sobredesarrollo ³⁹⁹. Son necesarios más estudios que muestren los posibles efectos secundarios asociados a la adición de una flora exógena a un intestino en situación de SCB ^{1, 400}, sobre todo tras la notificación de al menos tres casos de bacteriemia en niños con SIC tratados con probióticos ^{401, 402}. No se conoce si los diferentes constituyentes de la dieta pueden tener un papel en modificar la flora intraluminal endógena en el SIC.

Otras medidas aplicadas en situaciones de ausencia de la VIC, especialmente si hay resección parcial del colon, son enemas salinos diarios o con polietilenglicol para disminuir el estasis ⁸¹. En casos seleccionados el tratamiento más eficaz del SCB es la aplicación de procedimientos quirúrgicos para mejorar el peristaltismo intestinal, como la técnica de Bianchi, o la resección de una anastomosis estrecha ¹⁰.

8.3 COMPLICACIONES ASOCIADAS A CATÉTER VENOSO CENTRAL

Los pacientes con SIC van a precisar la inserción de un catéter venoso central (CVC) para el soporte nutricional y farmacológico, con aparición consecuente de diversas complicaciones mecánicas, infecciosas y por pérdida de accesos venosos profundos ⁴⁰³.

8.3.1 TIPO MECÁNICO

Entre las complicaciones de tipo mecánico están la oclusión, desplazamiento, rotura, torsión o pinzamiento del catéter y la desconexión del reservorio.

Obstrucción del CVC

La oclusión del CVC se produce por fenómenos como la malposición del catéter que se adhiere a la pared del vaso, la precipitación de nutrientes o la trombosis de la vía. Ésta última tiene una incidencia de 0,2 episodios por cada 1.000 días de catéter y supone un 25% de las pérdidas del CVC ^{190, 404}. La introducción de nuevas soluciones para la manipulación del catéter ha disminuido los episodios de trombosis en los pacientes que precisan un CVC. La obstrucción puede ser de tipo unidireccional o completa ⁸⁶.

- Obstrucción unidireccional: el signo inicial y más frecuente de malfunción del catéter es el llamado efecto válvula que consiste en que se puede infundir a través del catéter, pero en cambio, no se puede aspirar debido a adherencia de la punta a la pared venosa o a un trombo en la punta del catéter. Ante tal situación, se aconseja efectuar maniobras dirigidas a evitar la adherencia a la pared del vaso como la colocación en posición de Trendelenburg y/o decúbito lateral o efectuar la maniobra de Valsalva. Si no se resuelve, se pasa a infundir una solución de uroquinasa a fin de disolver el hipotético trombo de la punta del catéter.

- Obstrucción completa: es ocasionada por una trombosis intraluminal o una trombosis amplia de la punta del catéter. En ocasiones es secundaria a una precipitación de fármacos. Es preciso realizar una ecografía-doppler para descartar trombosis venosa profunda que hasta entonces no haya dado síntomas clínicos por permitir un flujo venoso suficiente. Una vez confirmada la obstrucción, se procede de forma similar que en obstrucciones unidireccionales, pero si no se resuelve con las medidas descritas, hay que valorar la retirada y sustitución del catéter. Tras la resolución, se recomienda administrar heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica durante tres meses ⁴⁰⁵.

8.3.2 TIPO INFECCIOSO

Las complicaciones sépticas en pacientes con SIC son secundarias a los CVC que portan junto a fenómenos de traslocación bacteriana. La mayoría de los gérmenes que se aíslan en los hemocultivos de estos enfermos son *Staphylococci* coagulasa-negativo, *Staphylococcus aureus*, bacilos gram-negativos y *candida albicans* ⁴⁰⁶. A pesar de que en la mayoría de las sepsis asociadas a catéter se aíslan organismos entéricos, también es frecuente la detección de bacterias cutáneas ⁴⁰⁶.

Los procesos infecciosos asociados a catéter suponen 200.000 infecciones anuales en EEUU, con una tasa de incidencia de 1,1-2,4 infecciones por cada 1.000 días de uso de catéter en niños ^{172, 407}. En adultos con nutrición parenteral total la sepsis por CVC, representa el 61 % de las complicaciones asociadas a la NPT, con una incidencia de 0,8 episodios por 1.000 catéteres y año ¹⁶⁷. Estos procesos suponen el 31-50% de las muertes asociadas a NPT, además del hecho de que las infecciones de repetición contribuyen al progreso de la hepatopatía ^{19, 86}.

Para su tratamiento se utiliza antibioterapia sistémica empírica para cubrir *Staphylococci* meticilin-resistentes (vancomicina) y gérmenes gram-negativos (cefotaxima). En los últimos años se ha constatado una disminución del número de

infecciones debido a mejoras en el diseño de los catéteres y técnicas de repuesto. También ha influido la introducción de nuevas soluciones en las manipulaciones del CVC, como la denominada “solución antibiótico-heparinizante” compuesta por vancomicina, ciprofloxacino y heparina ^{152, 408}.

8.3.3 PÉRDIDA DE ACCESOS VENOSOS PROFUNDOS

El catéter se coloca en primer lugar en la vena cava superior accediendo a través de la vena yugular interna. Si esta vía no es accesible, se sitúa en la vena cava inferior a través de la vena femoral, resultado este acceso de segunda elección por ser más susceptible a la infección. Otras alternativas cuando los accesos habituales se trombosan son la vía transhepática, translumbar o la inserción del catéter intraauricular mediante toracotomía ⁴⁰⁹⁻⁴¹¹. Las complicaciones asociadas a la pérdida progresiva de accesos venosos profundos son el síndrome de la vena cava superior, la embolia pulmonar o trombosis sépticas ²⁸.

La incidencia de trombosis es de 0,2 episodios por 1.000 catéteres y día representando el 12% de las complicaciones asociadas a NPT ⁴¹². Ante la sospecha clínica (dolor, edema, palidez, cianosis...) u obstrucción completa del catéter el diagnóstico se confirma mediante ecografía-doppler y determinación de D-dímeros. El tratamiento se realiza con heparina de bajo peso molecular seguida de un tratamiento profiláctico de mantenimiento ^{15, 86}.

8.4 ENFERMEDAD PÉPTICA

Tras la resección intestinal se produce una situación de hipersecreción gástrica e hipergastrinemia que generalmente dura unos seis meses ⁶². Este aumento de secreción conlleva una reducción en la absorción de nutrientes por inactivación de las enzimas pancreáticas y desconjugación de las sales biliares en el medio ácido ⁴¹³. La malabsorción de los lípidos y el aumento de la carga de solutos agravan la diarrea en

estos pacientes. Dependiendo de su duración, también puede asociarse la aparición de enfermedad péptica con dispepsia, reflujo gastroesofágico y hemorragia por esofagitis.

El tratamiento se realiza con antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones, pudiendo ser necesario administrar altas dosis intravenosas al inicio hasta que pueda utilizarse la vía oral ⁴¹⁴. En pacientes con SIC se ha demostrado un aumento de la absorción intestinal tras el tratamiento con cimetidina ⁴¹⁵, así como una disminución de las pérdidas fecales tras administrar omeprazol ⁴¹⁶.

Los análogos de la somatostatina pueden ser útiles en un limitado número de pacientes pero no se puede indicar su uso generalizado por presentar desventajas asociadas. En casos seleccionados la realización de una vagotomía y píloroplastia puede ser de utilidad en reducir la acidez intraluminal, resultando también beneficiosa para reducir el riesgo de úlceras duodenales ⁷⁷.

8.5 NEFROLITIASIS

Hasta un 60% de los pacientes con SIC presentan hiperoxaliuria, con una incidencia de nefrolitiasis de oxalato cálcico del 25% en pacientes con un segmento de ID menor de 200 cm. y colon intacto ^{53, 59}. También hay mayor riesgo de litiasis renal por otros mecanismos, como la elevación del ácido úrico (favorecido por la deshidratación crónica), la acidosis metabólica, y la disminución de los valores de magnesio y citrato en orina, sustancias que normalmente inhiben la formación de cálculos ⁸⁷.

La prevención de esta patología incluye la recomendación de una dieta baja en oxalatos ⁸⁶, suplementos orales de calcio, así como la protección de la luz de las soluciones de nutrición parenteral para evitar la metabolización de vitamina C a oxalato ^{139, 417}.

8.6 ACIDOSIS D-LÁCTICA

Los pacientes con SIC y colon preservado tienen aumentado el riesgo de acidosis láctica por fermentación por las bacterias intestinales de los hidratos de carbono no absorbidos cuando éstos llegan al colon. Se produce un incremento de AGCC que generan un medio ácido en el que proliferan bacterias resistentes al medio ácido y productoras de ácido láctico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermenti*, *Clostridium perfringens* y *Streptococcus bovis*)⁸⁶. Los dos isómeros del ácido láctico, D-lactato y L-lactato, pasan a la sangre, pero el L-lactato se metaboliza más rápido y sólo el D-lactato se acumula⁴¹⁸.

La clínica acompañante consiste en episodios recurrentes de alteraciones neurológicas variadas como confusión, somnolencia, debilidad, ataxia, alucinaciones, irritabilidad o agresividad⁴¹⁹. El diagnóstico se realiza mediante la objetivación de acidosis metabólica con anión gap aumentado y niveles de ácido láctico normales, ya que las técnicas convencionales sólo determinan el isómero L-lactato. Si es posible determinar el isómero D-lactato, éste aparecerá aumentado en sangre (>3 mmol/L) y orina⁴²⁰.

El tratamiento consiste en la corrección de la acidosis con una perfusión de bicarbonato sódico, antibióticos orales no absorbibles para eliminar las bacterias colónicas (neomicina, vancomicina o metronidazol) y, en último caso, restringir los hidratos de carbono en la dieta. No existen recomendaciones acerca de la duración de este tratamiento, ya que apenas existe bibliografía sobre casos clínicos de acidosis D-láctica³⁹⁴. Otra opción terapéutica propuesta son los probióticos como *Bifidobacterium* sp, *Bifidobacterium brebe* o *Lactobacillus casei*, que recolonizan el intestino con flora no patógena productora de ácido L-láctico, aunque la efectividad de estos agentes no está demostrada con certeza⁴²¹.

Para la prevención de recurrencias a largo plazo se realiza una dieta baja en hidratos de carbono y ciclos periódicos de tratamiento con antibióticos.

9. PRONÓSTICO

En los últimos años el pronóstico de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto ha mejorado de forma considerable gracias a los avances conseguidos en el tratamiento nutricional, farmacológico y quirúrgico. Se estima que en torno al 60% de los niños con SIC consiguen la independencia de la NP, notificándose tasas de Adaptación Intestinal variables (25-77%) debido a la heterogeneidad de las muestras analizadas, con segmentos intestinales residuales de diferente longitud^{5, 12, 13, 76, 88, 133}. En la edad adulta, la tasa de autonomía digestiva oscila entre el 50% y 75% de los enfermos con esta patología^{19, 59}. En el numeroso grupo de pacientes con SIC de origen neonatal la tasa de AI es alta: aproximadamente el 51-80% de estos niños logran suspender la NP durante la infancia, entre el primer y segundo año de vida^{5, 20, 76}.

Los estudios de seguimiento de pacientes sometidos a técnicas de Reconstrucción autóloga del intestino constatan que la adquisición de la autonomía enteral se produce lentamente a lo largo de los años. Existen evidencias de que los beneficios logrados a los cinco años de la cirugía persisten transcurridos diez años²⁸⁹.

No obstante y a pesar de los avances, el SIC supone aún una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil, difícil de estimar por la ausencia de grandes series³. Los pacientes con Fracaso Intestinal permanente sobreviven más tiempo gracias a las nuevas soluciones de nutrición parenteral, pero su administración está asociada a un aumento de la aparición de complicaciones.

9.1 FACTORES PRONÓSTICOS

Desde que en 1.972 Wilmore publicara un análisis retrospectivo de la supervivencia de niños con SIC, numerosos autores han estudiado los posibles factores que intervienen en el pronóstico del paciente con esta enfermedad. Este autor sugirió que si se resecaba la válvula ileocecal, se precisaba de un segmento yeyuno-ileal mayor de 38 cm. para

alcanzar la autonomía digestiva, mientras que en pacientes con la válvula preservada, un segmento mayor o igual a 15 cm. era suficiente para conseguir la adaptación ²⁵.

La mayoría de los estudios posteriores han coincidido en señalar la longitud y la zona de intestino resecada como el marcador pronóstico más importante, junto al restablecimiento de la continuidad del colon o la presencia de VIC como factores también relevantes ^{8, 19, 27, 59, 133, 245}. Como en otros aspectos de esta patología, la diversidad de muestras dificulta poder extraer conclusiones más definidas de las series publicadas. Entre los marcadores pronósticos propuestos en el SIC se encuentran los detallados a continuación (Tabla 21).

Tabla 21. Factores asociados a mal pronóstico en el SIC

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN EL SIC
Menor longitud de intestino residual
Ausencia de VIC
Ausencia de continuidad intestinal
Nutrición Parenteral prolongada
Aportes enterales bajos
Niveles de citrulina plasmática bajos
Equipo médico no especializado en Fracaso Intestinal
Aparición de complicaciones: hepatopatía o sepsis
Niño mayor edad frente al SIC neonatal

- Longitud intestino residual: se han notificado casos excepcionales de niños con 10 cm. de intestino residual que conseguían la AI ^{10, 421}; sin embargo, los resultados apuntan a que hasta un 40% de los niños con un segmento intestinal inferior a 40 cm. y ausencia de válvula ileocecal presentan Fracaso Intestinal ¹⁰⁷. En adultos, la probabilidad de dependencia prolongada de la NP en situaciones de intestino delgado inferior a 50 cm. es del 90%, disminuyendo al 10% si el segmento intestinal residual supera los 100 cm. ¹⁹.

Algunos autores señalan una correspondencia entre la longitud mínima de ID predictora de la evolución y el modelo anatómico de SIC en la edad adulta. Así, en los tipos II (anastomosis yeyunocólica o ileocólica) y III (anastomosis yeyuno-ileal) en los que el intestino remanente sea anormal, es preciso de un segmento superior a 100 cm. para lograr la Adaptación Intestinal ^{19, 59}.

- Factores quirúrgicos: el restablecimiento de la continuidad del colon se ha asociado a una mejor evolución de los pacientes con SIC ¹⁰⁷. En cuanto a la válvula ileocecal, aunque se supone que la preservación de ésta debe asociarse a un mejor pronóstico, varios trabajos no han podido demostrar esta asociación tras el análisis estadístico ^{4, 76}.

- Duración de la NP: la probabilidad de suspender la NP domiciliaria disminuye a menos de un 10% si la autonomía no se consigue durante los dos primeros años de administración de NP ²⁷. Sondheimer y cols. observan que las probabilidades de AI son mínimas transcurridos 36 meses con NP, por lo que sugieren valorar de forma individualizada la realización de técnicas de Reconstrucción autóloga del intestino en los pacientes en esta situación ³⁶⁴. En cuanto a los factores que pueden influir en una menor duración de la NP, Andorsky y cols. determinan que sólo la mayor longitud de intestino residual es un factor independiente predictor de una menor duración de la NP en el SIC neonatal ⁷⁶. Goulet y cols. encuentran que en la mayor duración de la NP influye de forma significativa la ausencia de válvula ileocecal además de la longitud intestinal residual ¹⁰⁷.

- Tolerancia enteral: la tolerancia de un aumento progresivo de los aportes enterales se asocia a un buen pronóstico, de forma que sólo un 5-10% de los pacientes que toleran un 75% de la alimentación vía enteral a los tres meses de edad desarrollan Fracaso Intestinal ¹⁰⁷.

- Niveles de citrulina plasmática: la utilidad de la citrulina como factor predictor pronóstico parece ser mayor que el de la clasificación anatómica del SIC (tipos I a III), debido al valor de ésta como marcador de la capacidad absortiva ¹⁶.

Transcurridos dos años desde la cirugía de restablecimiento de la continuidad intestinal, un nivel de citrulina inferior a 20 $\mu\text{mol/L}$ se asocia con el desarrollo de FIP con un valor predictivo negativo del 86% y positivo del 95%. En el caso de los niños con SIC, niveles de citrulina superiores a 19 $\mu\text{mol/L}$ tienen una alta sensibilidad (94%) para predecir el desarrollo de tolerancia enteral ^{17, 18}.

- Experiencia profesional: existen evidencias de que la experiencia del equipo médico que supervisa la administración de la NP es esencial ⁹⁷. Las Instituciones que tratan un amplio número de casos de SIC tienen tasas superiores de supervivencia y menos complicaciones asociadas al Fracaso Intestinal ¹⁰⁷. Estos mejores resultados se ven favorecidos porque si es necesario se posibilita la realización de un trasplante intestinal en el momento idóneo ¹.

- Hepatopatía: el desarrollo de enfermedad hepática progresiva es un factor de mal pronóstico en el paciente con SIC ¹³³. Los trabajos realizados han identificado diversas variables como factores predictores de una mala evolución en el curso de la enfermedad:

- Spencer y cols. señalan que la aparición de niveles de bilirrubina conjugada superiores a 2,5 mg/dl resultan ser un factor predictivo de mortalidad con una sensibilidad del 91% ⁴²². También Bueno y cols han encontrado mayor tasa de mortalidad si se detectan niveles de bilirrubina conjugada superiores a 3 mg/dl cuando el paciente es referido para valoración a un Centro Médico especializado ¹¹⁷.
- Elevaciones de transaminasas en 2 ó 3 niveles su valor normal se asocian a la aparición de fallo hepático según Goulet y cols. ¹⁰.

- Edad del paciente en la resección intestinal^{97, 245}: el hallazgo de que el intestino delgado duplica su longitud en el último trimestre de gestación ha sugerido que el pronóstico en el SIC neonatal debe ser mejor en recién nacidos prematuros que en nacidos a término, quedando esta hipótesis en estudio⁴²³. En otros grupos de edad, la relación entre la edad y el potencial de Adaptación Intestinal no está clara.
- Otros factores: el pronóstico del paciente en Fracaso Intestinal empeora ante la presencia de episodios frecuentes de sepsis asociada a CVC, pérdida sucesiva de accesos venosos o alteraciones hidroelectrolíticas refractarias al tratamiento²⁰. Los niños con atresia intestinal parecen tener peor pronóstico, pero por el momento la influencia en el proceso de adaptación de las diferentes etiologías de base que ocasionan el SIC no es bien conocida^{97, 245}.

Tabla 22. Factores pronósticos en el SIC

AUTOR (AÑO)	n (PERIODO)	EVOLUCIÓN	FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SIC
WILMORE ²⁵ (1972)	50 niños (1955-72)	-	Mayor mortalidad si: - ID <15cm. con VIC - ID < 40cm. sin VIC
GOUTTEBEL ⁴²⁴ (1986)	39 adultos	-	Mayor posibilidad FI si: - ID <30cm. con VIC - ID < 60cm. sin VIC
SONDHEIMER ³⁶⁴ (1998)	42 niños (13 años)	-	Mayor posibilidad AI si: - Mayor longitud ID - Tolerancia precoz NE
GOULET ¹⁰⁷ (2005)	86 niños (1970-88)	Tasa Sv 82%	Mayor posibilidad FI si: - Atresia intestinal - Sobrecrecimiento bacteriano - ID < 40cm. sin VIC - Resección del colon
GEORGESON ¹²⁹ (1992)	52 niños (1978-90)	Tasa AI 75% Tasa Sv 83%	Mayor posibilidad AI si: - Mayor longitud ID
THOMPSON ⁵ (1995)	112 niños (1980-94)	Tasa AI 51%	Mayor posibilidad FI si: - ID <30cm - Ausencia VIC (97,5% SIC neonatal)
CARBONNEL ⁵⁹ (1996)	103 adultos	Tasa AI 75% Tasa Sv 87%	Mayor posibilidad FI si: -Tipo I: <115 cm., tipo II: < 60 cm., tipo III < 35 cm. de ID residual
GUARINO ¹³ (2003)	48 niños (1997-2001)	Tasa AI 40% Tasa Sv 92%	Mayor posibilidad AI si: - Mayor longitud ID - Presencia VIC
MESSING ¹⁹ (1999)	124 adultos (1980-92)	Tasa AI 55%(5a) Tasa Sv 75%(5a)	Mayor posibilidad AI si: - Mayor longitud ID - Presencia íleon terminal - Colon en continuidad
ANDORSKY ⁷⁶ (2001)	30 neonatos (1985-98)	Tasa AI 67% Tasa Sv 70%	Factores menor duración de NP: - Mayor porcentaje calorías NE (6 sem tras cirugía) - Mayor longitud ID - Fórmula hidrolizada - Leche materna
KOFFEMAN ⁶¹ (2003)	871 niños Metanálisis		Mayor posibilidad AI: - ID >50-70cm. y colon intacto - ID >150-200 cm. sin colon
QUIROS-TEJEIRA ¹² (2004)	78 niños (1975-2000)	Tasa AI 77% Tasa Sv 73%	Mayor posibilidad AI si: - ID >38cm. - Presencia VIC - Colon izquierdo preservado

9.2 FACTORES QUE INTERFIEREN CON LA ADAPTACIÓN INTESTINAL

Se han identificado diversos factores que van a interferir con el proceso de Adaptación Intestinal, empeorando el pronóstico del paciente con SIC ^{27, 425} (Tabla 23). Entre ellos se encuentran:

- Factores quirúrgicos como la ausencia de continuidad intestinal o la aparición de segmentos con estenosis.
- Trastornos motores: la presencia de un peristaltismo ineficaz o tránsito acelerado.
- Factores nutricionales: los pacientes que no reciben nutrición enteral tienen peor pronóstico, así como niños con malnutrición o diarrea grave. Entre los nutrientes aportados, estudios recientes en ratas encuentran que la arginina puede tener un efecto perjudicial sobre la mucosa intestinal en el periodo post-resección, al inhibir la proliferación del enterocito y aumentar la apoptosis ⁴²⁶.
- Factores hormonales: el octreótido disminuye la proliferación celular e inhibe la adaptación estructural ²⁶⁰ a través de mecanismos como la inhibición de la síntesis proteica esplácnica, disminución del flujo sanguíneo, reducción de la incorporación de proteínas a la mucosa, así como la tasa de crecimiento de las vellosidades ⁴²⁷. Se contraindica su uso en la primera etapa post-resección objetivándose también un riesgo incrementado de coleditiasis e inhibición del crecimiento en niños.
- Desarrollo de complicaciones: la evolución de la hepatopatía produce un agravamiento del estado del paciente interfiriendo con el logro de la autonomía digestiva. Los episodios de sepsis sistémica y el sobrecrecimiento bacteriano tienen efectos negativos sobre el proceso de adaptación. Se ha señalado que puede ser beneficiosa la descontaminación selectiva del intestino y añadir factores probióticos, por ejemplo especies de anaerobios gram-positivos ²⁷.

Estos gérmenes pueden competir con organismos gram-negativos entero-adherentes, tóxicos para la mucosa, que pueden migrar al peritoneo o hígado causando sepsis o infección local ¹⁷⁴.

Tabla 23. Factores que interfieren con la Adaptación Intestinal

FACTORES INHIBIDORES ADAPTACIÓN INTESTINAL	
F. QUIRÚRGICOS	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de continuidad intestinal - Estenosis intestinal
TRASTORNOS MOTORES	<ul style="list-style-type: none"> - Peristaltismo ineficaz - Tránsito acelerado
F. NUTRICIONALES	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de nutrición enteral - Malnutrición - Diarrea - Administración de arginina
F. HORMONALES	<ul style="list-style-type: none"> - Octreótido
COMPLICACIONES EVOLUTIVAS	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatopatía - Sobrecrecimiento bacteriano - Sepsis sistémica

10. SUPERVIVENCIA

Las principales causas de morbi-mortalidad en el Síndrome de Intestino Corto son la sepsis y el fallo hepático ^{1, 3, 79, 145}, con una supervivencia transcurrido un año del diagnóstico de cirrosis hepática de sólo el 20-30% ^{101, 308}.

En la última década la tasa de supervivencia del SIC infantil ha aumentado hasta alcanzar cifras de un 72-93%, según las series ^{12, 88, 126, 422}, y situándose en torno al 90% en la edad adulta. También ha mejorado de forma considerable la supervivencia de los niños con SIC neonatal y resecciones extensas, informando Goulet y cols. de tasas cercanas al 90% (87 niños) ¹⁰⁷. Otro estudio más reciente realizado en pacientes con SIC neonatal en Canadá obtiene una tasa de supervivencia en un periodo de dos años del 62,5% ¹³³.

Entre las series divulgadas destacan los resultados aportados por un estudio reciente que incluye 141 casos de SIC pediátrico con una tasa de supervivencia global del 93% (periodo estudio 20 años) ⁸⁸. Otra cohorte de niños con SIC secundario a defectos de la pared abdominal obtiene una supervivencia total del 76%, que desciende al 33% entre los niños con segmento yeyuno-ileal menor de 15 cm. ⁴²⁸.

Sudan y cols. ¹⁴⁶ publican una serie de 50 pacientes (30 niños y 20 adultos) sometidos a procesos de reconstrucción autóloga intestinal con una excelente tasa de supervivencia transcurridos dos años (86%), significativamente mayor que otros trabajos que aplican procesos de alargamiento con cifras de supervivencia entre el 45% y un 78% ^{283, 288}.

El desarrollo de programas de NP domiciliaria ha mejorado el pronóstico de los pacientes con SIC. Los datos del Registro Europeo y Americano de NPD revelan que el 75% de los pacientes con SIC causado por una enfermedad de base no maligna suspenden la NP, normalmente en los dos primeros años en adultos, y más adelante en el caso de los niños ⁹⁷.

La tasa de supervivencia de los pacientes con Fracaso Intestinal en NPD transcurridos 1 y 5 años fue mayor en la edad pediátrica, con cifras de 97% y 89% respectivamente, que en adultos, con tasas del 91–97% y 62–68%^{10, 429}. Los fallecimientos por complicaciones asociadas a la NPD fueron el 23–42% del total de las muertes en niños con NPD y el 5–20% en adultos³⁰⁴.

10.1 MORTALIDAD PRETRASPLANTE

El informe UNOS (1.993-2.001) publicado en EEUU por la denominada Red Unida para Compartir Órganos (United Network for Organ Sharing) refleja que la mortalidad en lista de espera de los candidatos a TI es mucho mayor comparada con la de los candidatos a trasplantes de otros órganos³¹². Según la actualización de este informe en el año 2.005, el 75% de los pacientes que entran en lista de trasplante de intestino precisan también de un trasplante hepático, lo cual refleja un retraso en la valoración de estos enfermos que son incluidos en lista cuando han desarrollado una hepatopatía irreversible⁴³⁰. La consecuencia de este hecho es que al tratarse de pacientes más deteriorados, la mortalidad pretrasplante se eleva, de forma que el 84% de los pacientes fallecidos en lista de espera esperaban un T. hepato-intestinal, mientras que sólo el 7% de los pacientes fallecidos en lista precisaban un T. Intestinal aislado³¹¹.

El grupo de Miami, uno de los Centros con mayor experiencia en trasplante intestinal, refiere una mortalidad en lista de espera del 15,4% en una serie de 182 pacientes con Fracaso Intestinal candidatos a TI. El 96% de los pacientes fallecidos tenían fallo hepático y sólo un paciente fallecido era candidato a TI aislado. Este Centro notifica que el 68% de los pacientes que entran en lista de espera son trasplantados con una mediana de tiempo de espera de 53 días (1-1604 días)²⁹⁹. Estos datos contrastan con los publicados por el registro UNOS que recoge periodos de espera comprendidos entre 201 y 343 días hasta el trasplante intestinal⁴³⁰, similares a los del

grupo de Pittsburg de $10,1 \pm 1,3$ meses ¹¹⁷. Esta Institución señala que la supervivencia de los niños con hepatopatía avanzada transcurridos dos años tras el trasplante fue mucho menor, aunque se realizase un T. hepato-intestinal (14,2%) comparada con la supervivencia de los niños que precisaban o recibían un TI aislado (73,0%) ¹¹⁷.

Medidas para disminuir la mortalidad pretrasplante

Se han propuesto varias estrategias para disminuir la alta tasa de mortalidad de los pacientes candidatos a un trasplante intestinal como son ¹⁰¹:

- Referencia precoz a Centros Especializados: los pacientes con FI que presenten los siguientes factores de riesgo, asociados a mayor mortalidad pretrasplante, deben ser remitidos para su valoración precoz ¹⁵⁰:
 - Desarrollo de FI con menos de un año de edad. En la serie de Pittsburgh objetivan una alta tasa de mortalidad pretrasplante entre los niños con SIC neonatal (69,5% el primer año en lista) frente a niños que sufren FI a partir del año de vida (41% el primer año) ¹¹⁷.
 - Procedimientos quirúrgicos previos.
 - Niveles de bilirrubina mayores de 3 mg/dl.
 - Trombocitopenia.
 - Presencia de fibrosis hepática en puentes o cirrosis.
- Técnicas quirúrgicas alternativas al T. intestinal: las dificultades para encontrar donantes adecuados aumentan en los receptores pediátricos, especialmente en niños de muy bajo peso como es el caso del SIC neonatal. Esto ha llevado al diseño de procedimientos como la reducción hepática ^{117, 313} o el trasplante secuencial en el que se trasplanta primero un lóbulo o segmento hepático y en una etapa posterior se realiza un TI aislado ⁴³¹.

- Modificación del modelo de asignación del T. hepático: los pacientes que precisan de un injerto hepato-intestinal son una minoría (menos de un 1% en 1.993) dentro del grupo de enfermos que precisan trasplante de hígado. Desde 1.994 se venía observando cómo la tasa de mortalidad de candidatos a trasplante hepático descendía moderadamente mientras que mortalidad de los candidatos a T. hepato-intestinal aumentaba de forma significativa, sobre todo en el grupo de pacientes menores de 18 años ³¹². Además de influir una mayor susceptibilidad a la sepsis en estos pacientes, se estimó que este aumento de mortalidad de los que esperaban un THI se veía influido por la puntuación que se aplicaba para asignar los trasplantes (denominada “Chile-Turcotte-Pugh score”), pues perjudicaba a los candidatos a THI frente a los que precisaban T. hepático aislado. Esta gran discrepancia en la mortalidad en lista entre el THI y de otros órganos, ha llevado a tomar medidas recientemente para priorizar la realización del trasplante a los candidatos a THI. Habrá que esperar a los resultados del nuevo modelo implantado, llamado “End-Stage Liver Disease (MELD)/Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD)”, para ver si consigue disminuir la tasa de mortalidad de este grupo de enfermos ³⁰⁰.

11. RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL

La última actualización del RITI en el año 2005 recoge la realización de casi 1.300 trasplantes de intestino en todo el mundo (Tabla 24) ¹⁰¹. El 68% de los niños trasplantados padecían un Síndrome de Intestino Corto, siendo las enfermedades primarias más frecuentes en los niños sometidos a TI la gastrosquisis (21%), el vólvulo intestinal (17%) y la enterocolitis necrotizante (12%). Otras patologías menos prevalentes fueron el POCI (9%), la atresia intestinal (8%) y la necesidad de un retrasplante (8%) ¹⁰⁰. En la edad adulta los diagnósticos primarios más habituales fueron la isquemia intestinal (23%), la enfermedad de Crohn (14%) y traumatismos abdominales (10%) ¹⁰⁰.

La modalidad de trasplante más frecuente fue el TI aislado (44%), pero también existe un alto número de trasplantes combinados hepato-intestinales (38%) y un menor número de T. multiviscerales (18%) ¹⁰¹. Aproximadamente el 60% de los trasplantes se realizan en pacientes menores de 18 años.

Tabla 24. Registro Internacional de Trasplante Intestinal (año 2005) ¹⁰¹

TIPO TRASPLANTE	NIÑOS	ADULTOS	n
T. Intestinal	37%	56%	570
T. Hepato-intestinal	50%	20%	490
T. Multivisceral	13%	24%	232

Un estudio multicéntrico realizado recientemente en Europa en pacientes con Fracaso Intestinal y NPD ha estimado una tasa de candidatos a trasplante intestinal en la edad pediátrica de entre 0,9 y 2 candidatos por millón de habitantes y de 0,3 a 0,8 candidatos en adultos. Los resultados determinan que un 35% de los niños con Fracaso Intestinal en NPD llegan a ser candidatos a TI frente a un 15% de los adultos ³⁰⁴.

11.1 SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE INTESTINAL

A pesar de la experiencia acumulada y los avances en la inmunosupresión, el TI es un proceso que todavía asocia una elevada morbilidad y mortalidad. La tasa de mortalidad en los pacientes sometidos a este trasplante es cercana al 50%, con una mayor incidencia en los primeros seis meses tras el procedimiento. Las principales causas de mortalidad son cuadros de sepsis (46%) y episodios de rechazo (12%) seguidos del linfoma (7%) ¹⁰⁰. La supervivencia más prolongada notificada en la actualidad tras un TI se sitúa en 17 años ³⁶.

El RITI del año 2.003 señalaba una supervivencia del paciente y del injerto al año del trasplante de un 77%-65% para el TI aislado; un 60%-59% en el THI y un 66%-61% en el multivisceral ¹⁰¹ (Tablas 25, 26). La menor tasa de supervivencia en el THI frente al TI aislado parece estar en relación con el mayor deterioro de los enfermos en el momento del trasplante ²⁸. Esta mayor mortalidad contrasta con una incidencia de rechazo celular menor en el trasplante combinado de hígado e intestino que en el TI aislado ²⁷.

En el IX Simposio Internacional de TI realizado en el año 2005, se difundieron datos muy alentadores de un aumento en la supervivencia a corto plazo (1 año) del injerto y del paciente superior al 80% durante el periodo 2003-2005 ¹⁰¹. Estos buenos resultados se atribuyen a la mejor selección del receptor, en base a los factores que se van afianzando como asociados a un mejor pronóstico tras el trasplante.

Tabla 25. Supervivencia tras el TI (Registros Internacionales)

SERIE	TRASPLANTES (n)		TASA SV (1 año) (%)				TASA SV (5 años) (%)			TASA SV (10 años)	
			TI	THI	TM	Global	TI	THI	Global	TI	THI
UNOS ⁴³⁰ (1990-99)	45	Paciente	79	60	-	79	73	39	50	-	-
		Injerto	72	56	-	64	73	39	37	-	-
UNOS ⁴³⁰ (1999-2004)	917	Paciente	87,5	69,2	-	-	50,2	54,8	-	40,6	37,5
		Injerto	78,5	69,1	-	-	40,1	50,1	-	27,9	37,1
RITI ³⁰¹ (1985-2003)	606 niños	Injerto	65	59	61	-	-	-	<50	-	-
	383 adultos	Paciente	77	60	66	-	-	-	-	-	-

Tabla 26. Supervivencia tras el TI (Series Nacionales)

AUTOR CENTRO PERIODO	TRASPLANTES (n)		TASA SV (1 año) (%)		TASA SV (3 años) (%)		TASA SV (5 años) (%)	
			TI	THI	TI	THI	TI	THI
Abu-Elmagd ⁴² PITTSBURGH (1990-2001)	Niños (84)	Paciente	75		-		54	
	Adultos (71)	Injerto	62		-		44	
Bond ³¹⁷ PITTSBURGH (1990-2003)	Niños (129)	Paciente	81		62		61	
		Injerto	76		60		51	
Langnas ³²⁸ NEBRASKA (1990-2001)	Niños (104) Adultos (13)	Paciente	82*	60*	-	-	-	
Goulet ³²⁰ PARÍS (1991-2004)	Niños (52)	Injerto	53.5	43	65.5	62	-	

* Supervivencia del paciente (2 años)

AUTOR CENTRO PERIODO	TRASPLANTES (n)		TASA SV (1 año) (%)	TASA SV (3 años) (%)	TASA SV (5 años) (%)
Kato 2006 ²⁹⁹ MIAMI (1994 -2005)	Niños (141)	Paciente 1994-97	44	32	-
		1998-01	52	38	-
		2001-05 Daclizumab	83	60	-
		2001-05 Campath-1H	44	44	-

A pesar de que el TI se considera una terapia de rescate en el Fracaso Intestinal, los resultados muestran que la supervivencia tras el trasplante es comparable con la de los pacientes con NPD por diferentes enfermedades primarias ¹⁰⁴. Estudios comparativos encuentran una supervivencia transcurrido un año del TI del 92%, similar a la tasa de supervivencia tras un 1 año de tratamiento con Nutrición Parenteral (88%) ^{316, 432}. Sin embargo, a largo plazo la supervivencia tras el trasplante (50% a 5 años) no es tan buena comparada con la del paciente con SIC de etiología no maligna en NPD (75% a 5 años) ⁹⁷.

Factores pronósticos en el Trasplante Intestinal

La experiencia acumulada en el TI recogida por el RITI ha permitido identificar diversas variables que parecen estar asociadas a mayor supervivencia tras el trasplante ¹⁰¹.

- Estancia del candidato a trasplante en el domicilio frente a los que estaban hospitalizados en el momento de realizar el trasplante (Sv a 1 año 74% vs. 59%, $p < 0,00001$).
- Experiencia del equipo quirúrgico superior a 10 trasplantes intestinales realizados.

- Referencia precoz a un Centro Especializado en Fracaso Intestinal y trasplante intestinal ¹¹⁷.
- Edad del receptor.
- Inducción de inmunosupresión con anticuerpos monoclonales antirreceptores de interleukina-2 o globulina anti-timocítica. La supervivencia al año del injerto fue superior al 80% en pacientes que eran sometidos a inducción con globulina anti-timocítica y mantenidos con tacrolimus.

Con anterioridad a esta publicación, el grupo de Pittsburgh señalaba como factores asociados a un peor pronóstico tras el TI: la administración de dosis excesivas de inmunosupresores, el uso de esteroides, el estatus serológico del donante y del receptor respecto al CMV y la inclusión de segmentos del colon ⁴². El grupo de Miami obtiene mejores resultados en la modalidad de T. multivisceral, en receptores mayores de 1 año de vida y con el uso de daclizumab ²⁹⁹.

Resultados discordantes entre las series publicadas hacen que actualmente no se aconseje la inclusión del hígado en el injerto, pero es un tema en debate, sobre todo desde la publicación del último informe del RITI, que informa de una supervivencia a largo plazo superior en el THI, que contrasta con los anteriores resultados en los que la mayor supervivencia era para el TI aislado ^{36, 101, 299}.

Evolución tras el trasplante

La evolución de los pacientes que sobreviven más de seis meses tras la realización del trasplante es buena, con beneficios en su estado nutricional y calidad de vida ^{433, 434}. Más del 80% de los supervivientes tras el trasplante consiguen la Adaptación Intestinal y reanudan la realización de actividades cotidianas. Un 4% requieren aportes de fluidos intravenosos y un 6% precisan de un soporte intermitente de NP ³⁰¹.

Entre los pacientes con mala evolución se objetiva que un 13% de los injertos intestinales deben ser extraídos. Las causas más frecuentes para extraer el injerto fueron el rechazo celular (57%), trombosis o isquemia (21%) y episodios de sepsis (7%). El 8% de los pacientes deben reanudar la NP Total tras la enterectomía del injerto ¹⁰¹.

El 85% de los pacientes que sobreviven más de seis meses tras el trasplante consiguen una rehabilitación física y psicológica con un índice de Karnofsky del 90-100 ³⁰¹. Los estudios realizados apuntan a que la calidad de vida tras el TI es mejor que la situación de NPT, con una clara mejoría en diferentes aspectos psicológicos tras la transición de dependencia a independencia de NP tras el trasplante ^{28, 435}. La escasa bibliografía publicada sobre población pediátrica sometida a TI revela tasas de calidad de vida similares a niños escolarizados de su misma edad ⁴³³, hecho que contrasta con los niños con trasplante hepático, cuyos padres perciben una calidad de vida inferior a la de otros niños no trasplantados ⁴³⁶.

12. NUEVAS PERSPECTIVAS DEL SIC

En el año 2.004 las cuatro Sociedades Médicas de Gastroenterología Pediátrica creadas a nivel mundial llegaron a un consenso sobre cuáles deben ser las nuevas directrices a seguir en el Fracaso Intestinal y el trasplante intestinal en los aspectos de investigación básica, intervención sanitaria y educación ²⁷. Para conseguir avances en estos aspectos es de suma importancia la colaboración de las Sociedades Médicas con agencias gubernamentales, la industria farmacéutica, las universidades y agencias aseguradoras de salud.

La creación de las Unidades de Rehabilitación Intestinal como Centro de referencia va a ser clave en los avances en el SIC y situaciones de FI. La agrupación de pacientes permitirá a los profesionales adquirir más experiencia en el manejo de la enfermedad con beneficios añadidos en el campo de la investigación básica y aplicada ^{6, 8, 15, 77, 147}.

12.1 INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA

12.1.1 EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL DEL SIC Y FI

Existe unanimidad sobre la necesidad de realizar estudios epidemiológicos amplios y detallados que determinen los factores de riesgo implicados en el SIC ²⁷. En este sentido, la reciente creación de las URI puede permitir la creación de un Registro de pacientes pediátricos con FI y SIC, que reúna las características y evolución de estos pacientes ⁸.

Los aspectos que destacan por su interés son:

- Identificación de los factores predictivos del FI permanente. Los estudios realizados han correlacionado el pronóstico del SIC con diversas variables: longitud intestinal residual, presencia de VIC, tipo de alimentación, desarrollo de complicaciones, etc ^{75, 422}. Actualmente es necesaria la aplicación de métodos científicos más rigurosos para confirmar la influencia de alguna de las variables propuestas.

Se debe enfatizar la importancia de una medición precisa del intestino residual porque el pronóstico va a depender de ello en parte. En este sentido, sería de gran utilidad la clasificación del SIC en base a un único modelo.

- Identificación de los factores prenatales responsables de malformaciones.

12.1.2 INVESTIGACIÓN SOBRE EL FRACASO INTESTINAL

Se ha propuesto ampliar las investigaciones sobre patologías que conducen al paciente a una situación de Fracaso Intestinal. Es también de sumo interés determinar diversos factores que puedan disminuir la dependencia de la NP en estos enfermos ²⁷.

- Factores genéticos de la diarrea intratable congénita: el descubrimiento de las mutaciones genéticas implicadas en las enteropatías congénitas o el POCI pueden permitir conocer mejor la fisiología del intestino normal y determinar terapias genéticas con aplicación en un futuro ¹⁰.

- Papel de los factores de crecimiento en la Adaptación Intestinal: la reciente identificación de factores de crecimiento que favorecen la absorción intestinal permite pensar que se puedan aplicar como agentes terapéuticos con buenos resultados ⁴.

- Papel de la microflora intestinal en el FI: varios estudios experimentales sugieren que la terapia con pro y prebióticos podría ser beneficiosa en esta patología, aunque es necesario seguir investigando ¹⁷⁴.

- Descubrimiento de la etiopatogenia de la hepatopatía asociada al FI: se precisa estudiar las causas del desarrollo del daño hepático para poder actuar en su prevención y tratamiento ³⁴³.

12.1.3 INVESTIGACIÓN SOBRE EL T. INTESTINAL

Los resultados del T. Intestinal han mejorado espectacularmente con el paso de los años y se prevé que gracias a las investigaciones que se realizan en estos momentos, el pronóstico del trasplante pueda mejorar ²⁷.

Las líneas de investigación incluyen los siguientes objetivos:

- Prevenir el rechazo e inducción de tolerancia: la aparición de una alta tasa de rechazo celular tras el trasplante, cuya etiología no está clara, empeora mucho el pronóstico ¹⁰⁴. Resultados recientes han demostrado la utilidad en la prevención del rechazo de nuevos agentes antiproliferativos junto a terapias de inducción de tolerancia. Sin embargo, se precisa conocer mejor la farmacocinética tanto de los inhibidores de la calcineurina como de estos nuevos agentes con optimización de sus efectos biológicos y minimización de la toxicidad ^{27, 318, 319}.
- Prevenir y tratar las infecciones virales en pacientes trasplantados: la administración de una intensa terapia inmunosupresora para evitar el rechazo celular conlleva una tasa elevada de infecciones por VEB u otros virus en estos pacientes ³¹⁷. La mejor estrategia para disminuir su incidencia es la prevención, centrándose actualmente los esfuerzos en el desarrollo de una vacuna antiviral, así como de nuevos agentes antivirales específicos³¹⁰.
- Mejorar la calidad de vida tras el trasplante: la ampliación de los escasos estudios realizados postrasplante a mayor número de pacientes, con supervivencias más prolongadas, puede ponderar los beneficios y perjuicios que conlleva el TI en estos enfermos ⁴³³.

12.2 INTERVENCIÓN SANITARIA

Desde las instituciones sanitarias se deben promover entre los profesionales la aplicación de medidas encaminadas a disminuir la incidencia de patologías asociadas al Fracaso Intestinal.

12.2.1 DISMINUIR LA INCIDENCIA Y COMPLICACIONES DEL FI

Se han propuesto varias estrategias para disminuir la incidencia de casos de SIC como son ²⁷:

- Reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante: a pesar de los avances en los cuidados perinatales, la incidencia de enterocolitis necrotizante apenas ha descendido, aumentando además el número de pacientes con esta enfermedad que sobreviven. Un descenso en la tasa de prematuridad de los recién nacidos, principal factor de riesgo de la patología, disminuiría su incidencia, pero actualmente la prematuridad está lejos de descender ⁴³⁷. Entre las estrategias que han demostrado su eficacia en recién nacidos prematuros están evitar las fórmulas hiperosmolares para su nutrición y reducir las situaciones de hipoxemia mediante la administración de surfactante y corticoides. El inicio lento de la alimentación, así como la administración de pro y prebióticos pueden proteger del desarrollo de enterocolitis necrotizante, aunque se precisan más estudios para confirmarlo ⁴³⁸⁻⁴⁴¹. Dada la influencia de mediadores inflamatorios en su patogénesis es posible que el descubrimiento de nuevos agentes inmunomoduladores tenga un papel en la prevención y tratamiento de la enterocolitis necrotizante ⁴⁰⁰. En los pacientes que precisen tratamiento quirúrgico se debe intentar la preservación de la máxima longitud de intestino y evitar los cuadros de sepsis por peritonitis. Se proponen como medidas preventivas el drenaje de la cavidad abdominal, la realización de enterostomías o una combinación de ambas para disminuir la incidencia de SIC en estos niños ⁴⁴².
- El diagnóstico prenatal de la gastrosquisis seguido de un tratamiento neonatal precoz va a disminuir las posibilidades de SIC extremo en estos pacientes ^{443, 444}.

- Prevenir la diarrea intratable que produce situaciones de FI en países del tercer mundo. Acciones como mejorar los aportes de agua y el acceso al tratamiento médico pueden mejorar las condiciones de vida en estos países ⁴⁴⁵.
- Mejorar las técnicas quirúrgicas de reconstrucción intestinal tras resecciones intestinales amplias. Los procedimientos de elongación intestinal en niños han demostrado buenos resultados; no obstante, se precisa de mayor experiencia para establecer la eficacia de estas técnicas en promover la Adaptación Intestinal ²⁸⁸.
- Otras medidas propuestas para mejorar el pronóstico en el periodo postoperatorio son el inicio temprano de la nutrición enteral y el cierre precoz de la enterostomía ⁷⁶.

Para prevenir las complicaciones asociadas a la NP pueden ser de utilidad actuaciones como:

- Proporcionar una nutrición enteral mínima que disminuya la atrofia intestinal y la traslocación bacteriana. Esta NE trófica parece acortar el tiempo de NP, estimula la movilidad de la vesícula biliar previniendo los cálculos, disminuye la desconjugación de ácidos biliares y la formación de metabolitos tóxicos ^{12, 145}.
- Prevenir episodios de sepsis asociados a CVC mediante medidas estrictas de asepsia ³⁴⁸. La limpieza con antibióticos a bajas dosis parece disminuir la sepsis y la obstrucción del catéter ⁴⁰⁸.

12.2.2 REDUCIR EL IMPACTO ECONÓMICO DEL FRACASO INTESTINAL

El alto coste del tratamiento del paciente en Fracaso Intestinal se debe al impacto económico de la Nutrición Parenteral ⁹⁴⁻⁹⁸. Para reducir el gasto sanitario asociado al FI y al SIC se han propuesto medidas como son:

- Establecer programas domiciliarios de Nutrición Parenteral: en los pacientes que tengan una infraestructura familiar apropiada, la NPD supone una importante reducción del gasto sanitario ⁹².
- Promover y estandarizar protocolos para el cuidado de reservorios y sistemas venosos centrales: la realización de ensayos multicéntricos puede confirmar o refutar la hipótesis de que el sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación bacteriana contribuyen a la sepsis en pacientes con CVC.
- Reducir la incidencia de colestasis en pacientes con NP: la disminución de la tasa de complicaciones asociadas a la NP reduce los gastos. Entre las acciones recomendadas están el ciclado de la NP, proteger la fórmula de la luz, alterar la composición lipídica para disminuir la administración de fitosteroles y reducir al mínimo el contenido proteico de las fórmulas ¹⁴⁸.
- Creación de Unidades multidisciplinarias de tratamiento del Fracaso Intestinal (URI) con el objetivo de optimizar los recursos para minimizar la inversión económica ^{6, 77, 147}.

12.2.3 REDUCIR EL IMPACTO ECONÓMICO DEL T. INTESTINAL

Parece plausible reducir el impacto económico del TI mediante la puesta en marcha de medidas como ²⁷:

- Establecer equipos de trasplante multidisciplinarios en estrecho contacto con los programas de Rehabilitación Intestinal. El coste del TI está directamente relacionado con la calidad de los programas de trasplante ^{96, 102}.
- Análisis de coste-efectividad del TI: el TI aislado, con un periodo corto de hospitalización, supone una disminución de gastos respecto al tratamiento de un paciente con SIC y enfermedad hepática ^{1, 96}.

12.3 EDUCACIÓN Y FORMACIÓN

Para mejorar los cuidados a los pacientes con Fracaso Intestinal se debe implicar a familiares y personal sanitario. Los objetivos en el aspecto educativo incluyen²⁷:

- Educación de los pacientes y sus familias en los principios básicos de la Rehabilitación Intestinal: deben aprender las técnicas de la NPD con realización de manipulaciones estériles y reconocer cambios clínicos que sugieran infección local o sistémica.
- Educación del personal médico y estudiantes de medicina en aspectos de nutrición y Rehabilitación Intestinal básica con elaboración de protocolos.
- Educación de enfermeras especializadas y nutricionistas en la terapia farmacológica y quirúrgica en los pacientes con Fracaso Intestinal.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los avances en el soporte nutricional y tratamiento quirúrgico de los pacientes afectos de Síndrome de Intestino Corto han conseguido aumentar la supervivencia de estos enfermos. En España se ha constatado un notable aumento de la incidencia de pacientes con SIC en los últimos años, hecho que contrasta con la ausencia de estadísticas y estudios nacionales sobre esta patología que conlleva un alto coste económico asociado.

Los antecedentes mencionados motivan la realización de un estudio con el **OBJETIVO** de conocer la evolución clínica de los niños con SIC en nuestro país y cómo se desarrolla el proceso de Adaptación Intestinal en estos pacientes.

Tras la acreditación del programa de Trasplante Intestinal en 1.997, el Hospital Infantil Universitario La Paz de Madrid se ha consolidado como Centro de referencia nacional de pacientes con Síndrome de Intestino Corto. El número de enfermos valorados, con la mayor casuística del país, lo convierte en la ubicación idónea para realizar el presente estudio.

Los **OBJETIVOS CONCRETOS** del estudio son:

1. Conocer la ETIOLOGÍA más frecuente del SIC en nuestro medio.
2. Estudiar la EPIDEMIOLOGÍA del SIC en la población infantil.
3. Validación del TRASPLANTE INTESTINAL como opción terapéutica en el SIC.
4. Identificar los FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HEPATOPATÍA, entre ellos, conocer la influencia de la Nutrición Parenteral en la aparición de enfermedad hepática.
5. Determinar los FACTORES NUTRICIONALES Y QUIRÚRGICOS que influyen en la evolución a la Adaptación Intestinal.
6. Valorar cuál es el PRONÓSTICO y la TASA de SUPERVIVENCIA en esta patología.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES. PERIODO DE ESTUDIO. POBLACIÓN

Se analizaron de forma retrospectiva las historias médicas de todos los pacientes diagnosticados de Síndrome de Intestino Corto en el Hospital Infantil Universitario La Paz (Madrid) entre enero de 1.990 y el 31 de julio de 2.006 (n = 85). Los datos recogidos incluyeron antecedentes personales, detalle de intervenciones quirúrgicas, modalidad de nutrición, pruebas complementarias seriadas, antropometría evolutiva, informes de alta y revisiones hospitalarias.

Una parte de los pacientes incluidos en el estudio procedía de otros hospitales y fueron trasladados a este Centro para su seguimiento y tratamiento. El traslado fue justificado por las siguientes circunstancias:

- Diagnóstico en Centro hospitalario sin experiencia en el tratamiento del SIC.
- Deterioro clínico del paciente con necesidad de evaluación de la necesidad de un trasplante intestinal para mejorar su pronóstico.

2. MÉTODOS

2.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Se recogieron las siguientes variables de tipo cuantitativo correspondientes a cada paciente con SIC:

- Características demográficas: peso al nacimiento; edad al diagnóstico del SIC; tiempo de ingreso hospitalario.
- Datos nutricionales: edad al inicio y en la suspensión de la NP; tiempo con NP exclusiva, tiempo con NP continua; tiempo con NP ciclada; aporte calórico vía enteral y/o vía parenteral durante los primeros dos meses tras cirugía de resección intestinal (Kilocalorías por kilogramo de peso y día); tiempo con NE antes del cierre de la ostomía; edad al inicio de la NP domiciliaria (NPD); duración de la NPD; tiempo total con NP (hospitalaria y domiciliaria).

- Datos quirúrgicos: número de laparotomías, tiempo con la ostomía abierta; tiempo con gastrostomía.
- Antropometría: peso y talla en el momento de la cirugía de resección intestinal y la evolución de estos parámetros transcurridos 6, 12 y 24 meses tras la cirugía. El índice de masa corporal (IMC) fue obtenido tras dividir el peso por el cuadrado de la talla (kg/m^2). Se calculó la puntuación Z score de peso, talla e IMC según la edad y el sexo en cada estadio evolutivo y tomando como patrón de referencia las Curvas y Tablas de crecimiento publicadas por la Fundación Orbegozo ⁴⁴⁶. La puntuación Z se obtuvo tras aplicar la fórmula:

$$\text{Puntuación Z} = \frac{\text{Valor antropométrico real} - \text{Mediana para edad y sexo (percentil 50)}}{\text{Desviación estándar}}$$

- Parámetros analíticos: hemoglobina; hematocrito; VCM; proteínas totales; albúmina; prealbúmina; colesterol; triglicéridos; glucosa; parámetros hepáticos (bilirrubina total/directa, GGT, FA, GOT, GPT, LDH); coagulación (plaquetas, actividad protrombina, INR, tiempo y ratio de cefalina, fibrinógeno); metabolismo del hierro; vitaminas liposolubles; amonio; zinc.
- Datos de comorbilidad: número de catéteres venosos centrales; realización de trasplante intestinal, hepático o multivisceral.
- Datos del trasplante: edad a la inclusión en lista de trasplante; edad en la realización del trasplante; tiempo con NP cuando se incluyen en lista de trasplante; tiempo con NP (continua o intermitente) después del trasplante.
- Supervivencia: tiempo de seguimiento; edad de éxitus; causa del fallecimiento.

2.2 VARIABLES CUALITATIVAS

Las variables tipo cualitativo recogidas en cada paciente fueron:

- Características demográficas: sexo; etiología del SIC; edad gestacional. Se establece como prematuridad la edad gestacional ≤ 37 semanas. El tipo de reanimación neonatal se estableció en base al sistema de puntuación de Apgar (primer minuto) ⁴⁴⁷: tipo I (Apgar de 8 a 10); tipo II (Apgar de 5 a 7); tipo III (Apgar de 3 a 4); tipo IV (Apgar de 0 a 2).
- Datos nutricionales: tolerancia de NP ciclada; tipo de fórmula administrada para la NE; tolerancia de NE ciclada; inicio de la NE con ostomía abierta o tras su cierre.
- Datos quirúrgicos: tipo de intervención quirúrgica (realización de ostomía o anastomosis); resección de duodeno y/o yeyuno y/o íleon; preservación de un segmento de íleon residual; resección de la VIC; resección de colon; longitud de ID y colon residual; complicaciones postcirugía; realización de gastrostomía.
- Datos de comorbilidad: desarrollo de ictericia colestásica precoz o hepatopatía; patrón histológico en la biopsia hepática; desarrollo de colelitiasis; hemocultivo positivo a *candida albicans*.
- Datos del trasplante: indicación del trasplante; modalidad de trasplante; necesidad de retrasplante; rechazo agudo o crónico; infecciones tras trasplante (VEB, CMV, adenovirus); desarrollo Trastorno Linfoproliferativo o EICH; adquisición de autonomía digestiva tras el trasplante; fallecimiento en lista de espera.
- Mortalidad: causa del fallecimiento.

A continuación se definen los **CONCEPTOS** estudiados:

- Se define el Síndrome de Intestino Corto (SIC) como la situación de malabsorción intestinal en pacientes con un segmento yeyuno-ileal inferior a 75 cm., secundario a una resección quirúrgica o malformación congénita.

En la mayoría de los casos la longitud del intestino remanente se conoce por los hallazgos quirúrgicos, tras la medición del ID a través del borde antimesentérico desde el ligamento de Treitz. En una minoría de pacientes, la longitud del ID se basa en medidas radiológicas. Los pacientes fueron divididos en tres grupos según la longitud del segmento intestinal residual:

- *Intestino corto*: cuando la longitud de intestino residual era superior a 38 cm.
- *Intestino muy corto*: longitud de intestino remanente entre 15 y 38 cm.
- *Intestino ultracorto*: intestino residual inferior a 15 cm de longitud.

Para facilitar la comparación entre dos grupos también se aplicó la siguiente clasificación:

- *Intestino corto*: cuando la longitud de intestino residual era superior a 38 cm.
- *Intestino extremo*: intestino residual igual o inferior a 38 cm de longitud.

► Se define el Síndrome de Intestino Corto neonatal como la situación de SIC originada tras una resección quirúrgica en el primer mes de vida del paciente.

► Se define el Fracaso Intestinal como la necesidad de Nutrición Parenteral (NP) como método de nutrición único durante más de cuatro semanas o NP junto con Nutrición Enteral durante un periodo superior a tres meses. Cuando esta situación evoluciona, el paciente puede progresar hacia la Adaptación Intestinal o al Fracaso Intestinal Permanente.

► Se define la situación de Adaptación Intestinal (AI) en un paciente con SIC cuando es posible suspender la NP manteniendo un balance hidroelectrolítico y crecimiento normal.

► Se define el Fracaso Intestinal Permanente (FIP) como la necesidad de NP continua o intermitente durante un periodo superior a 12 meses o situaciones de intestino ultracorto que hagan inviable la Adaptación Intestinal.

En la valoración de la evolución de los pacientes a un estado de AI o de FIP se excluye a aquellos sujetos con menos de tres meses de seguimiento.

► Se define la Ictericia Colestásica Precoz (ICP) como la aparición de cifras de bilirrubina directa ≥ 2 mg/dl en los tres primeros meses de administración de NP.

► Se define la Hepatopatía como la aparición de colestasis mantenida durante más de tres meses (bilirrubina sérica > 3 mg/dl y/o FA y GGT elevadas 1,5 veces su valor) y/o lesión hepática en la biopsia hepática (fibrosis en puentes o cirrosis hepática)^{88, 342}.

► Se realizan tres modalidades de Trasplante Intestinal (TI): trasplante intestinal aislado, trasplante hepato-intestinal y trasplante multivisceral. La inmunosupresión se realizó con diferentes pautas que incluían tacrolimus, esteroides, anticuerpos monoclonales antirreceptores de interleukina, y azatioprina. El protocolo de seguimiento del paciente postrasplante incluye la realización de dos endoscopias por semana los primeros 15 días, una endoscopia semanal los siguientes 15 días, y durante los tres meses siguientes una endoscopia cada dos semanas. Posteriormente se realiza una endoscopia al mes hasta el momento del cierre de la ileostomía. La aparición de complicaciones obliga a la realización de endoscopias a demanda. La toma de biopsias seriadas permite identificar los casos de rechazo agudo que se clasifican según la propuesta de Wu y cols.³²⁶ y son tratados con esteroides.

► El Tiempo de seguimiento fue calculado definiendo como “inicio” el momento de la resección quirúrgica y como “final” la fecha de finalización del estudio o éxito.

3. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) vs. 9.0. Las variables cuantitativas son expresadas en media \pm desviación estándar, mediana y rango y las cualitativas en forma de frecuencias relativas y absolutas. Se realiza análisis en la modalidad univariante y multivariante, así como análisis de supervivencia.

► El Análisis Univariante incluyó todas las variables recogidas y se realizó aplicando el test χ^2 y exacto de Fisher para las comparaciones entre las variables cualitativas. Las diferencias entre dos grupos de las variables cuantitativas se analizaron aplicando el test t-Student para datos independientes o el test U de Mann-Whitney según la distribución de los datos. Se aplicó el test Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre varios grupos de las variables cuantitativas y se aplicaron técnicas Post Hoc en el análisis de las comparaciones múltiples.

► Se realizó un Análisis Multivariante o modelo de Regresión Logística utilizando el método por pasos para encontrar el mejor modelo explicativo de ciertas variables con relevancia clínica, incluyendo como explicativas aquellas variables de interés que cumplieran los siguientes criterios:

- Grado de significación estadística en el Análisis Univariante ($p < 0,05$).
- Tamaño muestral $> 50\%$ del total de la muestra.

► Por otro lado, se realizó un Análisis de Supervivencia en los pacientes con SIC mediante curvas Kaplan-Meier y el test log-rank para estudiar las diferencias entre grupos.

► Se aplicó el análisis mediante Árbol de Regresión con un objetivo exploratorio para estudiar la asociación de ciertas variables explicativas con algunas variables cualitativas de interés.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos aquellos con un valor de $p < 0,05$. Se determina la fuerza de la asociación entre las variables mediante el cálculo de riesgo relativo/ odds ratio (OR). Si el valor del RR es < 1 , la variable estudiada se trata de un factor de protección, mientras que si el RR es > 1 , la variable aparece como un factor de riesgo. Un intervalo de confianza superior al 95% fue considerado significativo.

V. RESULTADOS

A. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1. EPIDEMIOLOGÍA

Se introducen en el estudio 85 pacientes con Síndrome de Intestino Corto evaluados en el H. Infantil La Paz de Madrid durante un periodo de 16 años y 7 meses (1.990-julio 2.006). La distribución por sexos objetivó un ligero predominio del sexo masculino con 45 sujetos varones (52,9%) y 40 mujeres (47,1%).

Características del periodo neonatal

Un alto porcentaje de pacientes fueron sometidos a la resección intestinal a edades precoces, objetivándose que un 63,5% (54/85) de los casos fueron intervenidos en el periodo neonatal (≤ 1 mes de vida) y un 76,6% (66/85) durante los tres primeros meses de vida.

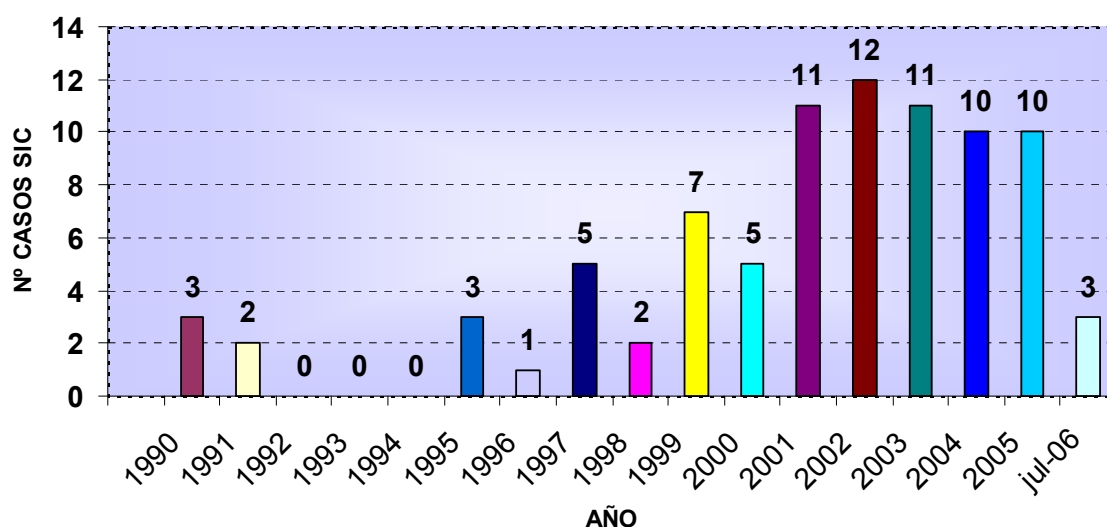
El tipo de reanimación neonatal realizada al nacimiento fue de tipo I ó II en el 79,3% de los enfermos y tipo III ó IV en el 20,7%. El 64,9% (48/74) de los pacientes fueron prematuros (edad gestacional ≤ 37 semanas), presentando 16 niños una edad gestacional inferior o igual a 32 semanas (21,6%) (16/74). En 11 pacientes no fue posible determinar la edad gestacional tras revisar su historia clínica.

El peso medio al nacer fue de $2.326,0 \pm 829,5$ gramos (720-3.800) (mediana 2.375,0 gramos) (n= 72), con un peso medio de los pacientes prematuros de $1.995,0 \pm 785,3$ gramos (720-3.800) (mediana 1.960,0 gramos) (n=48).

Evolución anual del SIC

Durante el periodo estudiado (1.990-julio 2.006) se observa un incremento progresivo en el número de casos de SIC evaluados por año. En el siguiente gráfico se observa el aumento experimentado en los últimos cinco años en el número de pacientes diagnosticados de esta patología (Gráfico 2).

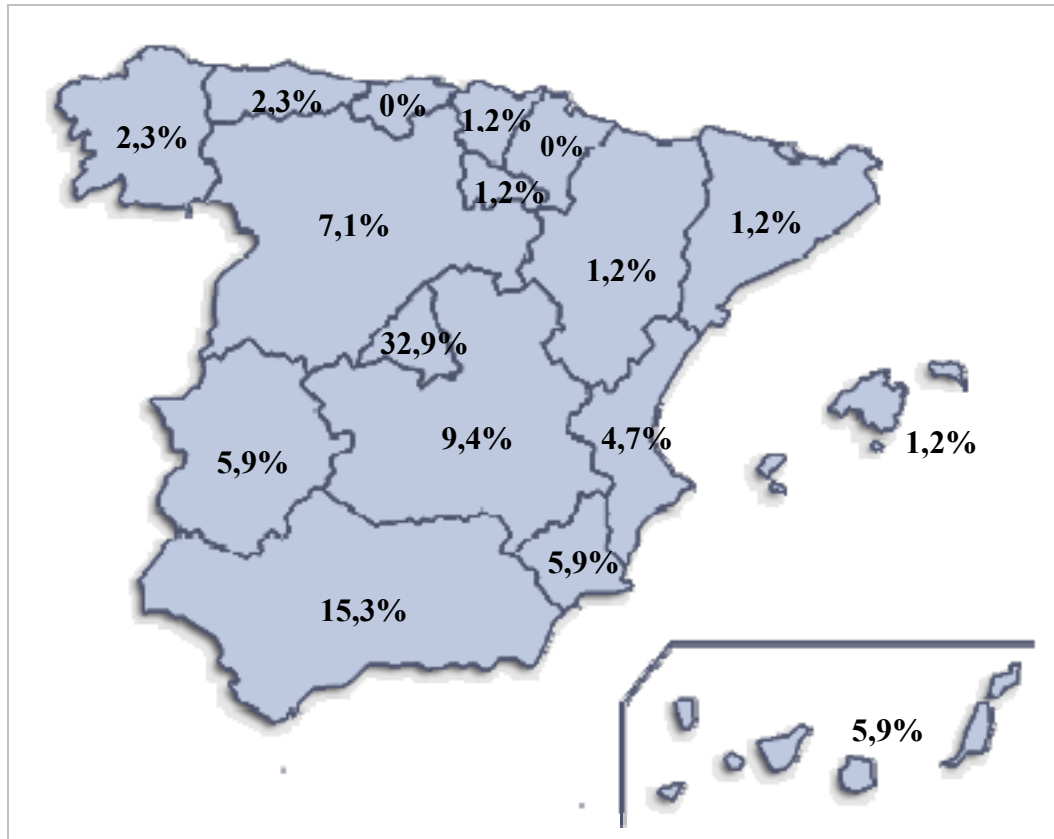
Gráfico 2. Cronología en el diagnóstico de pacientes con SIC



Procedencia del paciente

En el 56,5% (48/85) de los casos la primera intervención quirúrgica fue realizada en otro Centro hospitalario con posterior traslado al H. Infantil La Paz para su seguimiento. La edad media cuando son remitidos fue de $2,4 \pm 4,7$ años (0,03-18,51) (mediana 0,6 años). El tiempo medio transcurrido desde la primera intervención quirúrgica hasta su traslado fue de $10,1 \pm 18,5$ meses (0,2-108,3) (mediana 4,9 meses).

La mayoría de los pacientes proceden de la Comunidad Autónoma de Madrid (n=28) (32,9%) seguida de la Comunidad Autónoma de Andalucía (n=13). En un porcentaje apreciable de casos el origen registrado corresponde a la Comunidad de Madrid por tratarse de un paciente derivado desde otro hospital madrileño; no obstante, su procedencia real corresponde a otra Comunidad. Una paciente fue referida desde Portugal y otro desde Ecuador. La procedencia geográfica de los pacientes aparece en la siguiente figura (Figura 8).

Figura 8. Distribución de los enfermos con SIC por Comunidades Autónomas

Tiempo de ingreso hospitalario

El tiempo medio de ingreso hospitalario de los pacientes incluidos en el estudio fue de $11,4 \pm 8,4$ meses (0,3-40,1) (mediana 9,1 meses) (n=81). En la mayoría de los enfermos remitidos al H. Infantil La Paz fue posible contabilizar de forma conjunta el tiempo de ingreso en su Centro de origen y el transcurrido tras el traslado. En una paciente con EIMV no se contabiliza el tiempo de ingreso previo a la situación de SIC (desencadenada por necesidad de enterectomía al desarrollar rechazo agudo tras el trasplante intestinal).

2. ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de SIC en la serie (n=85) fue la enterocolitis necrotizante con 23 pacientes afectados (27,1%) seguida del vólvulo intestinal con 20 pacientes (23,5%) (Tabla 27).

El 70,0% (14/20) de los enfermos sufrió el vólvulo intestinal en el periodo neonatal mientras que el 30% restante fueron casos de vólvulo postnatal con una edad media en el diagnóstico de 125,1 meses (29,3-216,3) (mediana 126,3 meses) (n=6).

Tabla 27. Etiología del SIC

ETIOLOGÍA	NÚMERO PACIENTES	%
Enterocolitis necrotizante	23	27,1
Vólvulo intestinal	20	23,5
Gastrosquisis	11	12,9
Atresia o poliatresia intestinal	10	11,9
Íleo meconial	5	5,9
Enfermedad de Hirschprung	4	4,7
Enfermedad de Crohn	3	3,5
POCI	3	3,5
Lesión traumática de la AMS	2	2,3
Trombosis mesentérica	1	1,2
EIMV	1	1,2
Displasia neuronal	1	1,2
Enterocolitis ulcerativa intratatable	1	1,2
TOTAL	85	100,0

Otras causas frecuentes fueron la presencia de gastrosquisis en once pacientes y diez enfermos con atresia intestinal. Hubo cinco pacientes diagnosticados de íleo meconial al nacimiento, cuatro de ellos con cuadro de peritonitis meconial asociada. Se contabilizan tres casos de enfermedad de Crohn y una paciente con enterocolitis ulcerativa intratatable que precisa de resecciones intestinales múltiples.

La serie incluye a cuatro niños con enfermedad de Hirschprung extensa que afectaba a todo el colon y gran parte de intestino delgado (en tres casos se diagnosticó una longitud de yeyuno inervado menor de 30 cm. y en otro caso menor de 45 cm.). Tres pacientes con síndrome de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal quedan en situación de SIC tras sucesivas intervenciones quirúrgicas por cuadros de obstrucción intestinal.

Tres niños padecen tumoraciones cuya cirugía requiere una resección intestinal: una paciente había desarrollado un linfangioma intestinal que se volvió a los 7 años de vida, mientras que los otros dos niños sufren la lesión traumática de la arteria mesentérica superior (AMS) en la cirugía de un angioma en la raíz del mesenterio y un teratoma quístico benigno, respectivamente. A una niña se le practica una resección de intestino delgado y colon tras sufrir una trombosis mesentérica.

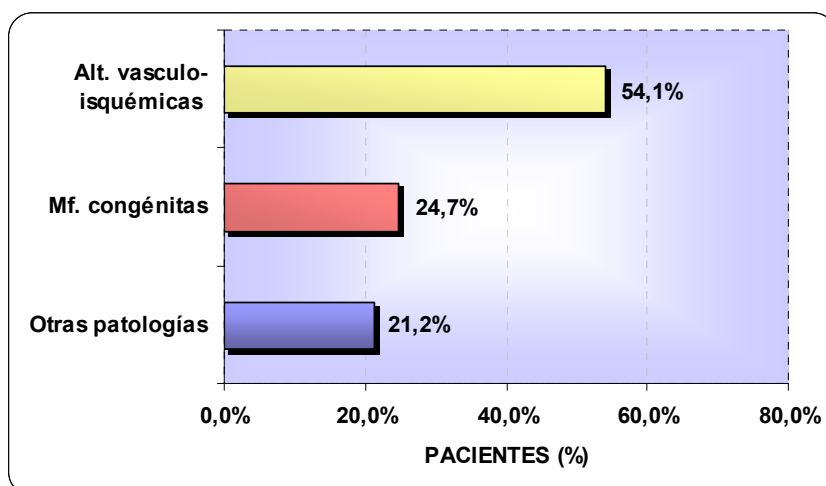
Se incluyen dos casos de trastornos congénitos del epitelio intestinal que cursan con SIC: la primera es una niña con EIMV que precisa enterectomía por rechazo celular agudo tras un trasplante intestinal, quedando anentérica. La otra paciente, con una displasia neuronal, presenta una perforación de yeyuno al nacimiento seguida de diversas cirugías de resección intestinal.

Clasificación etiopatogénica del SIC

Se procede a agrupar las diferentes patologías según su origen, objetivándose que las alteraciones vasculo-isquémicas son las más frecuentes (Gráfico 3):

- Alteraciones vasculo-isquémicas (n=46): enterocolitis necrotizante, vólvulo intestinal, lesiones vasculares asociadas a tumoraciones, trombosis mesentérica.
- Malformaciones congénitas (n=21): gastrosquisis y atresia intestinal.
- Otras patologías (n=18): íleo meconial, EII, alteraciones de la motilidad (enfermedad de Hirschprung, POI) y trastornos congénitos del epitelio intestinal (EIMV, displasia neuronal).

Gráfico 3. Etiología del SIC



Etiología del SIC y prematuridad

En el subgrupo de pacientes prematuros (n=48) la causa más frecuente de resección intestinal fue la enterocolitis necrotizante en el 41,7% de los pacientes (20/48), seguido del vólvulo intestinal (14,6%) y la gastrosquisis (14,6%). Otras patologías frecuentes fueron la atresia intestinal (12,5%) y el íleo meconial (8,3%).

3. CIRUGÍA

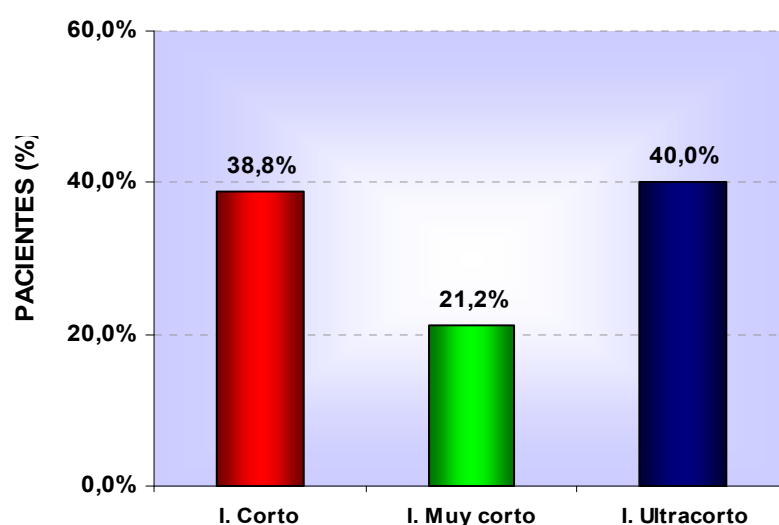
La edad media a la que se realiza la intervención quirúrgica que ocasiona el SIC fue de $1,4 \pm 3,7$ años (0,0-18,0) (mediana 0,1 años), con una media de laparotomías por paciente de $4,1 \pm 3,8$ (1,0-34,0) (mediana 3,5).

3.1 CLASIFICACIÓN DEL SIC

Los pacientes fueron divididos en tres grupos según la longitud del segmento yeyuno-ileal remanente, objetivándose similar proporción de pacientes con Intestino corto (segmento superior a 38 cm.) que I. ultracorto (segmento inferior a 15 cm.) (Gráfico 4).

Según otra clasificación aceptada, en la serie predominan los pacientes con I. extremo (61,2%) (n=52), con una longitud de intestino residual inferior o igual a 38 cm. frente al diagnóstico de I. corto (38,8%) (segmento intestinal superior a 38 cm.)

Gráfico 4. Prevalencia grupos de SIC



3.2 TIPO DE CIRUGÍA

En el 62,3% (53/85) de los pacientes, la resección intestinal se realizó en la primera laparotomía a la que fueron sometidos, mientras que el 37,7% restante había sufrido intervenciones quirúrgicas abdominales previas sin resección.

Tras la resección intestinal se realiza una ostomía (duodenostomía, yeyunostomía o ileostomía) al 64,3% (54/84) de los pacientes (Tabla 28). La ostomía se mantiene abierta durante una media de $3,3 \pm 3,4$ meses (0,03-18,86 meses) (mediana 2,4 meses) (n=33). En un paciente remitido desde otro Centro no pudieron establecerse los detalles de la cirugía a partir de la historia clínica enviada.

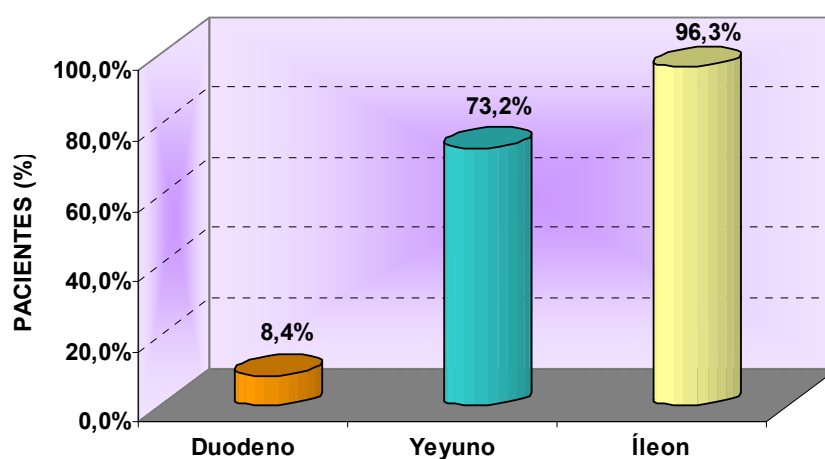
Tabla 28. Tipo de cirugía en el SIC

TIPO CIRUGÍA	NÚMERO PACIENTES	%
Reseccion y ostomía	54	64,3
Resección y anastomosis (termino-terminal o latero-lateral)	30	35,7
TOTAL	84	100,0

Intestino delgado residual

El duodeno se resecó de forma parcial o total en menos del 10% de los pacientes; en el 73,2% se resecó el yeyuno y casi en la totalidad el íleon (Gráfico 5). Un 51,8% (43/83) de los pacientes mantuvo un segmento de íleon residual mientras que en el resto fue resecado en su totalidad.

Gráfico 5. Intestino delgado residual



El colon fue resecado en el 61,4% (51/83) de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos resecado más del 50% de su longitud (60,8%) (31/51). La relación entre la longitud de intestino residual y la resección de colon muestra que en la cohorte de pacientes con I. corto, en torno a la mitad tienen el colon preservado, a diferencia de los enfermos con I. extremo, en los que sólo el 30% lo conservan íntegro (Tabla 29).

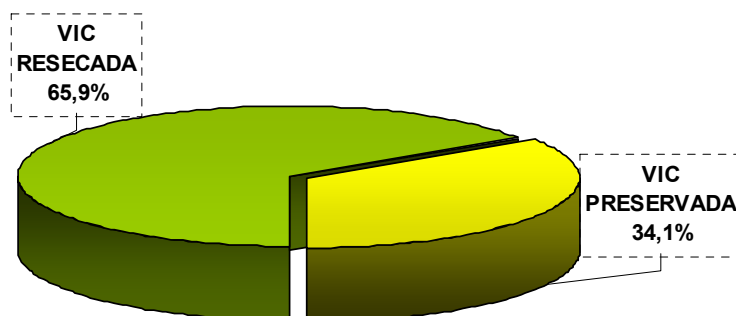
Tabla 29. Longitud de intestino delgado residual y resección de colon

LONGITUD I. DELGADO	COLON RESECADO	COLON ÍNTEGRO	n
I. CORTO	48,5%	51,5%	33
I. EXTREMO	70,0%	30,0%	50

Válvula ileocecal

Dos tercios de los pacientes con SIC sufren resección de la válvula ileocecal (65,9%) (56/85) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Resección de la válvula ileocecal



Se analizó la relación entre la longitud del intestino delgado residual y la resección de la VIC encontrando que tanto los pacientes con I. corto como I. extremo tenían de forma predominante la VIC resecada (Tabla 30).

Tabla 30. Longitud de intestino delgado residual y resección de la válvula ileocecal

LONGITUD I. DELGADO	VIC RESECADA	VIC PRESERVADA	n
I. CORTO	60,6%	39,4%	33
I. EXTREMO	69,2%	30,8%	52

Gastrostomía

Se practicó una gastrostomía al 21,4% de los pacientes (18/84). La determinación exacta del tiempo medio con gastrostomía sólo es posible en cuatro pacientes en los que se mantuvo una media de 9,3 meses permeable (0,5-22,4) (mediana 7,1).

4. TRATAMIENTO

4.1 NUTRICIÓN

4.1.1 NUTRICIÓN PARENTERAL

Se calcula el tiempo total de administración de NP (continua y ciclada) mediante la suma de los tiempos con NP hospitalaria y domiciliaria, si se instaura. Se obtiene un tiempo total medio con NP de $17,3 \pm 17,5$ meses (0,13-81,70) (mediana 11,4 meses) (n=73). Se excluye a un paciente fallecido antes del primer mes de vida. En los pacientes que continúan con NP domiciliaria se ha contabilizado el tiempo transcurrido hasta la finalización del estudio.

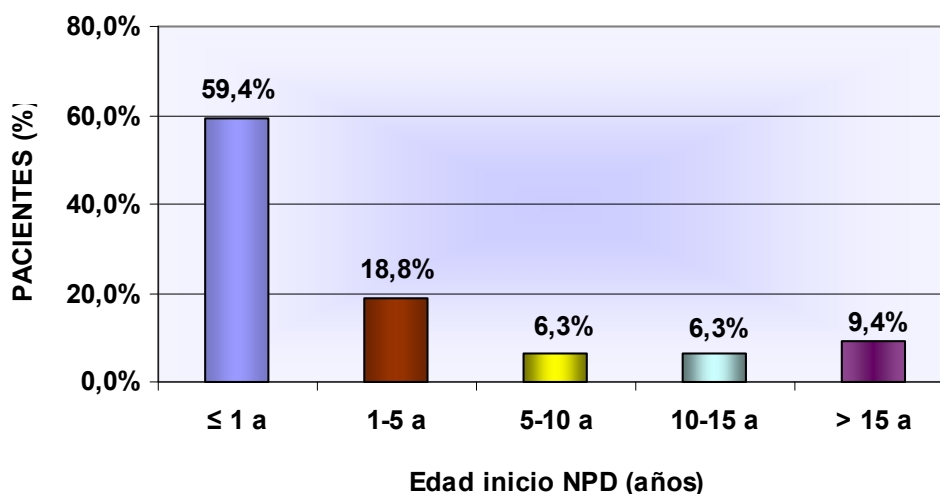
Nutrición Parenteral Hospitalaria

En el 98,8% (84/85) de los pacientes se inició nutrición parenteral tras la cirugía de resección intestinal, con una edad media al inicio de la NP de $1,5 \pm 3,8$ años (0,00-18,03) (mediana 0,04 años) (n=81). El tiempo medio con nutrición parenteral exclusiva tras la intervención fue de $40,7 \pm 2,5$ días (2,0-454,0) (mediana 19 días).

Nutrición Parenteral Domiciliaria

El 43,5% (37/85) de los pacientes inician el programa de Nutrición Parenteral Domiciliaria. La edad media al inicio de ésta fue de $3,8 \pm 5,8$ años (0,2-18,6) (mediana 0,9 años) (n=32) con una duración media de $16,9 \pm 17,0$ meses (1,2-75,4) (mediana 12,1 meses) (n=30). La distribución por grupos de edad al inicio de la NPD refleja que casi un 60% la iniciaron antes del año de vida (Gráfico 7).

Gráfico 7. Edad de inicio de la NPD



En el grupo de enfermos con NPD, el tiempo medio con NP Hospitalaria hasta el inicio del soporte nutricional en su domicilio fue de $13,7 \pm 21,4$ meses (1,6-109,1) (mediana 7,6 meses). El 67,7% (21/31) de los pacientes permanecen con NPD por un periodo superior a 6 meses y el 22,6% (7/31) más de un año.

Al finalizar el estudio el 27,0% (10/37) de los pacientes continúan con NPD. El programa de NPD se suspendió por el éxito del enfermo en un 21,6% (8/37) de los casos mientras que en un 51,3% (19/37) la interrupción se logró tras alcanzar el paciente la autonomía digestiva. Un 78,9% (15/19) de estos enfermos con SIC que consiguen la AI habían sido sometidos de forma previa a un trasplante intestinal.

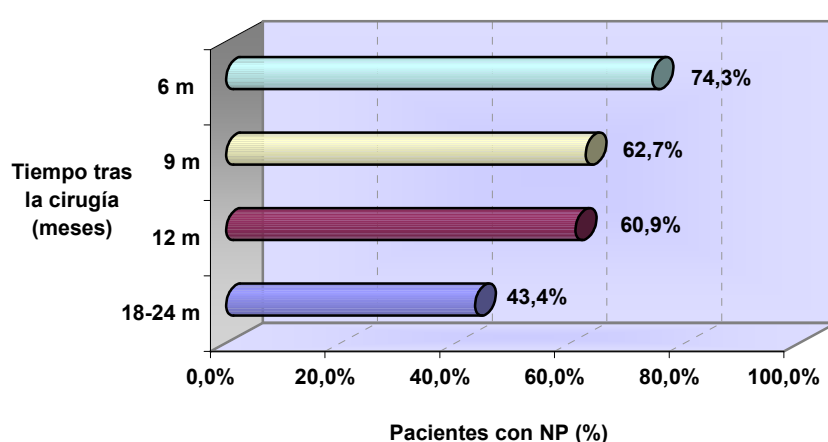
Nutrición Parenteral continua vs. ciclada

Tras la cirugía de resección intestinal la mayoría de los pacientes inician la NP de forma continua (98,7%) (78/79), consiguiendo el 95,2% tolerar NP ciclada en su evolución. En seis niños no es posible determinar el tipo de NP al inicio. Tres pacientes que no toleran el ciclado de la nutrición parenteral fallecieron con menos de seis meses de seguimiento. El tiempo medio con NP continua hasta el inicio del ciclado es de $5,3 \pm 4,7$ meses (0,13-18,43) (mediana 4,7 meses), si bien la casuística recogida es limitada (n=30).

Cronología de la Nutrición Parenteral

Transcurridos los primeros seis meses tras la cirugía de resección intestinal, el 74,3% de los pacientes continúan con NP hospitalaria o domiciliaria. En el siguiente gráfico se refleja el porcentaje de pacientes que siguen precisando NP transcurridos 6, 9, 12 y 18-24 meses tras el procedimiento quirúrgico (Gráfico 8). Es destacable que unos dos años después, aún el 43,4% necesita soporte parenteral continuo o ciclado.

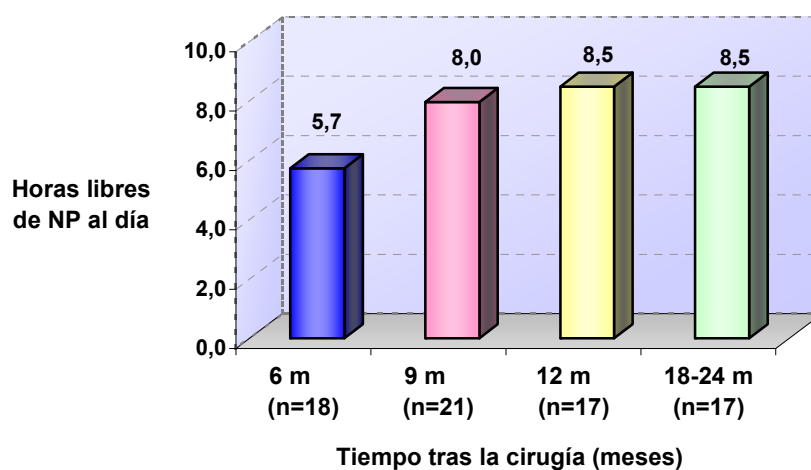
Gráfico 8. Duración de la NP en pacientes con SIC



Nutrición Parenteral ciclada

En el mayoritario grupo de pacientes que consiguen el ciclado de la nutrición parenteral se constata un aumento progresivo en el número de horas libres de NP en los meses posteriores a la intervención quirúrgica (Gráfico 9).

Gráfico 9. Horas libres de NP en pacientes con NP ciclada



4.1.2 NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral se inicia de forma continua en el 80,7% de los pacientes (63/78), consiguiendo el 85,9% de estos tolerar NE intermitente en su evolución. El tiempo medio con NE continua es de $4,2 \pm 5,8$ meses (0,07-25,40) (mediana 2,8 meses) (n=20).

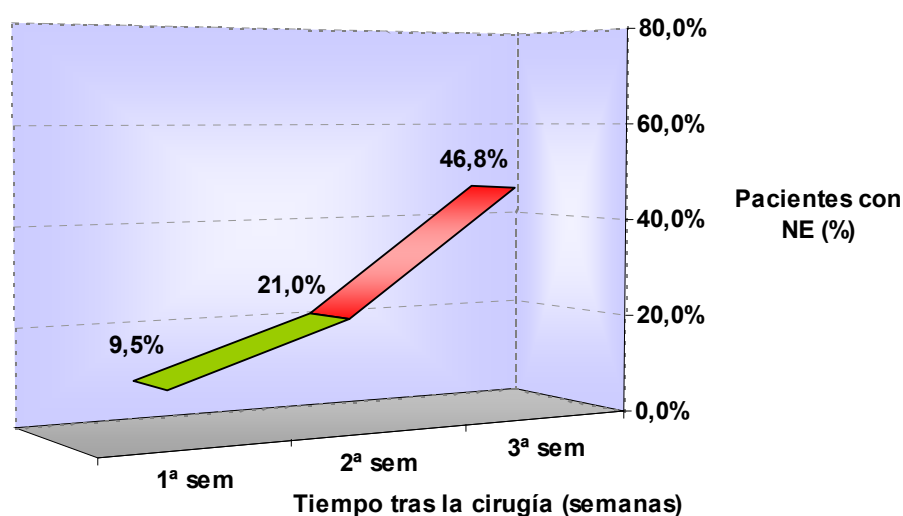
Tipo de fórmula

El 64,7% de los pacientes inician la NE con una fórmula elemental y un 35,3% con fórmula hidrolizada (n=51). En cuatro pacientes la alimentación se comienza con fórmula polimérica (n=2), fórmula adaptada (n=1) o alimentos en turmix (n=1). No fue posible cuantificar con exactitud el número de pacientes que recibieron como complemento lactancia materna, pero se estima inferior a cinco.

Cronología del inicio de la nutrición enteral

Casi la mitad (46,8%) de los pacientes con SIC inician la nutrición enteral durante la tercera semana del postoperatorio, siendo menos de un 10% los enfermos que la toleran en la primera semana tras la cirugía. El 22,7% de los pacientes inician la NE transcurridas más de cuatro semanas desde la resección (Gráfico 10).

Gráfico 10. Cronología de la Nutrición Enteral



Nutrición Enteral y ostomía

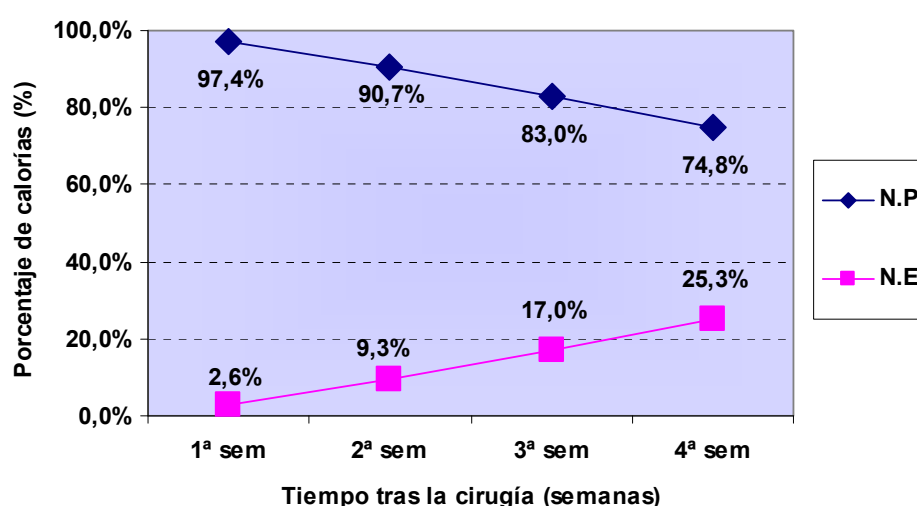
En el grupo de pacientes con ostomía (n=54), la gran mayoría (93,6%) iniciaron la nutrición enteral con la ostomía aún abierta, con un periodo medio desde la cirugía de resección intestinal hasta el inicio de la NE de 18 ± 15 días (3-75) (mediana 15 días). Desde que se inicia la NE, transcurre un tiempo medio de $1,9 \pm 1,6$ meses (0,17-5,73) (mediana 1,4 meses) (n=27) hasta que se cierra la ostomía.

En tres pacientes la nutrición enteral se inició después del cierre de la ostomía, con un intervalo medio de $4,4 \pm 5,4$ meses (0,3-10,6) (mediana 2,4 meses) desde el cierre de la ostomía hasta que se inicia la NE. Un paciente fallece al mes de vida con la ostomía abierta y sin haber iniciado la NE.

4.1.3 APORTES CALÓRICOS EN EL PERIODO POSTOPERATORIO

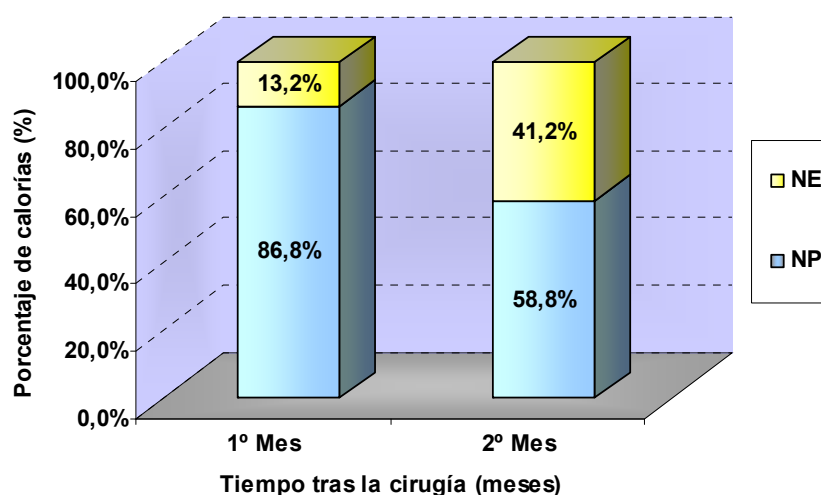
Durante el primer mes del postoperatorio los pacientes reciben la mayor proporción de calorías por vía parenteral. En la primera semana tras la cirugía, casi todo el aporte calórico se administra vía parenteral, descendiendo en la cuarta semana al 74,8% (Gráfico 11).

Gráfico 11. Nutrición del paciente con SIC en el primer mes postoperatorio



Durante el primer mes tras la cirugía el aporte medio de calorías por paciente fue de 97,2 Kcal/kg/día administrándose el 86,8% de éstas vía parenteral. El segundo mes el aporte medio de calorías aumentó a 109,3 Kcal/kg/día, con una disminución de los aportes parenterales al 58,8% (Gráfico 12).

Gráfico 12. Nutrición del paciente con SIC en el periodo postoperatorio



4.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Tras la primera intervención quirúrgica en la que se realiza la resección intestinal, muchos pacientes son sometidos a técnicas quirúrgicas, de forma precoz o tardía, englobadas en el concepto de técnicas de Rehabilitación intestinal. La mayoría de los procedimientos se realizaron en el Hospital La Paz, si bien algunos niños habían sido sometidos a múltiples cirugías antes de su traslado. Entre las técnicas aplicadas se encuentran:

- Técnicas para corregir obstrucciones mecánicas: en ciertos casos se precisa de sucesivos abordajes quirúrgicos para la resolución de cuadros obstructivos (Tabla 31).

Tabla 31. Procedimientos realizados para la corrección de cuadros obstructivos intestinales

TIPO CIRUGÍA	NÚMERO DE INTERVENCIONES
Ostomía aislada	7
Nueva resección intestinal y ostomía	31
Nueva resección intestinal y anastomosis (termino-terminal o latero-lateral)	39
Remodelación intestinal y anastomosis	9
Enterotomía y cierre	4
Liberación de adherencias	5

- Técnicas para mejorar el peristaltismo intestinal: se realizaron cinco procedimientos de desdoblamiento intestinal según la técnica diseñada por Bianchi, así como cinco intervenciones de enteroplastia en pacientes de la serie.
- Técnicas para enlentecer el tránsito intestinal: se realiza una intervención quirúrgica a un paciente para la creación de una válvula intestinal.

4.3. TRASPLANTE INTESTINAL

El Hospital Infantil La Paz inicia el programa de Trasplante Intestinal pediátrico en julio de 1.997. En la serie recogida hay nueve pacientes diagnosticados de SIC con anterioridad a esta fecha: seis de ellos no tuvieron como opción terapéutica el TI pues cinco habían conseguido la AI antes de 1.997 y una paciente había fallecido. Los otros tres enfermos continuaban con NP cuando se implantó el TI, optando así a esta novedosa terapia.

4.3.1 LISTA DE ESPERA DE TI

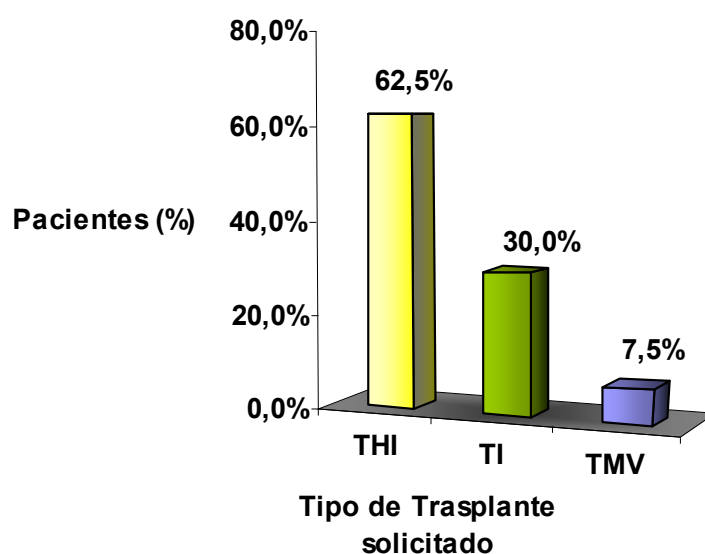
Un 50,6% (40/79) de los pacientes con SIC se incluyen como candidatos a TI aislado o combinado. La edad media cuando se incluyen en la lista de espera de trasplante fue de $2,8 \pm 5,0$ años (0,1-18,5) (mediana 1,0 año), con un tiempo medio con NP cuando se alistan de $12,9 \pm 20,1$ meses (0,8-108,7) (mediana 6,8 meses).

Un 65% (26/40) de los pacientes en lista de espera de TI eran SIC de inicio neonatal (\leq 1 mes de vida) y un 75% habían sufrido la resección intestinal en los primeros tres meses de vida.

El 82,5% (33/40) de los candidatos a TI eran pacientes con I. extremo. La tasa de candidatos a TI en el grupo de enfermos con I. extremo fue del 64,7% (33/51), quedando excluida una niña que falleció antes de la implantación del programa de TI. Entre los niños con I. corto la tasa de candidatos a TI fue del 25,0% (7/28), excluyendo a los cinco pacientes que habían conseguido la AI antes del año 1.997.

La mayoría de los pacientes se incluyen en lista como candidatos a T. hepato-intestinal (62,5%), existiendo un grupo menor de enfermos que precisan un T. intestinal aislado y por último una minoría que necesita un T. multivisceral (Gráfico 13). De los 25 pacientes en lista de espera de un T. hepato-intestinal, inicialmente cinco de ellos fueron incluidos para la realización de un T. intestinal aislado pero la evolución de la hepatopatía obligó a cambiar la indicación a T. combinado de hígado e intestino.

Gráfico 13. Modalidad de trasplante requerida en candidatos a TI



El 72,5% (29/40) de los enfermos que entran en lista de espera de TI habían sido derivados desde otros Hospitales para valoración de la idoneidad del procedimiento. Del total de pacientes derivados, un 60,4% (29/48) entran en lista de trasplante.

En el presente estudio no ha sido posible evaluar con precisión el número de pacientes que presentaban contraindicaciones para la realización del trasplante. De forma aproximada se estima que entre 10 y 20 pacientes con SIC fueron evaluados para ser sometidos a TI, desestimándose esta opción por encontrarse contraindicaciones relativas o absolutas.

El tiempo medio transcurrido desde que se incluyen en la lista de trasplante hasta su realización es de $301,1 \pm 224,6$ días (26,0-1.011,0) (mediana 258,5 días), contabilizándose un tiempo medio desde la cirugía de resección intestinal hasta la realización del trasplante de $24,8 \pm 25,6$ meses (2,6-123,0) (mediana 15,5 meses).

4.3.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

Del total de pacientes con SIC incluidos en la serie desde 1.997 (n=79), un 30,3% son trasplantados (24/79), suponiendo esta cifra el 60,0% (24/40) de los enfermos que estaban en lista de espera para trasplante. Los órganos implantados fueron seleccionados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en base a los criterios establecidos a este fin. Dos pacientes son excluidos de la lista de espera por mejoría clínica: una niña con I. muy corto consiguió la AI transcurridos 25,9 meses tras la cirugía, mientras que la otra paciente fue excluida tras la estabilización de la hepatopatía que había desarrollado. El 20% (8/40) de los pacientes incluidos en la lista de trasplante fallecen antes de recibir el trasplante.

La mayoría de los enfermos trasplantados (87,5%) padecían un I. extremo. La edad media en el trasplante fue de $4,7 \pm 5,9$ años (0,6-19,7) (mediana 2,0 años), encontrándose en torno a la mitad (52,4%) de los pacientes hospitalizados en el

momento previo a su realización. La estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos tras el procedimiento fue de $35,9 \pm 46,07$ días (5,0-190,0) (mediana 20,0 días). El tiempo medio con la ostomía abierta tras el trasplante fue de $12,5 \pm 7,7$ meses (2,3-25,0) (mediana 12,1 meses).

Indicaciones del trasplante

De los 24 pacientes trasplantados, el 62,5% fue incluido en lista por presentar una hepatopatía irreversible o fibrosis progresiva hacia cirrosis, mientras que un tercio presentaba como indicación inicial para la existencia de un intestino ultracorto (Tabla 32).

Tabla 32. Indicaciones del trasplante en niños con SIC

INDICACIÓN PRINCIPAL		NÚMERO PACIENTES	%
Hepatopatía	<i>Fibrosis evolucionada</i>	6	62,5
	<i>Cirrosis</i>	9	
Intestino ultracorto		8	33,3
Pérdida de accesos venosos		1	4,2
TOTAL		24	100,0

Los pacientes que presentaban enfermedad hepática asociaron con más frecuencia episodios de sepsis que cuando la indicación primaria del trasplante era la existencia de un intestino ultracorto (Tabla 33-34). Un enfermo que entró en lista de espera por trombosis de los accesos venosos profundos desarrolló también varios episodios de sepsis.

Tabla 33. Indicaciones secundarias del trasplante en pacientes con hepatopatía

INDICACIÓN PRINCIPAL	INDICACIONES SECUNDARIAS	NÚMERO PACIENTES	%
HEPATOPATÍA (n=15)	I. ultracorto	6	17,1
	Pérdida accesos venosos	4	11,4
	Sepsis	15	42,9
	Mala calidad de vida	10	28,6
TOTAL		35	100,0

Tabla 34. Indicaciones secundarias del trasplante en pacientes con I. ultracorto

INDICACIÓN PRINCIPAL	INDICACIONES SECUNDARIAS	NÚMERO PACIENTES	%
INTESTINO ULTRACORTO (n=8)	Hepatopatía	4	40,0
	Pérdida accesos venosos	1	10,0
	Sepsis	3	30,0
	Mala calidad de vida	2	20,0
TOTAL		10	100,0

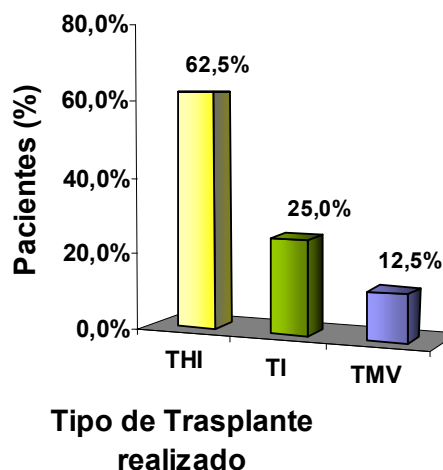
Modalidad de trasplante

El tipo de trasplante más frecuente fue el T. hepato-intestinal en 15 pacientes (62,5%); seguido del T. intestinal aislado en seis niños y un T. multivisceral en tres (Gráfico 14).

A una niña con EIMV que estaba anentérica tras sufrir enterectomía tras un primer TI (por rechazo agudo), se le realiza un T. hepato-intestinal. El TI inicial no está incluido en esta serie pues con anterioridad al episodio de rechazo estaba en situación de Fracaso intestinal, pero no padecía un Síndrome de Intestino Corto.

A un paciente con enfermedad de Hirschprung en lista de espera para la realización de un T. hepato-intestinal, se le realizó un trasplante hepático con el objetivo de poder realizar posteriormente un T. de intestino aislado. El paciente desarrolló hepatopatía precoz en el injerto hepático implantado y falleció al inicio de la cirugía del T. hepato-intestinal por lo que se considera fallecido pretrasplante.

Gráfico 14. Modalidad de trasplante realizada en pacientes con SIC

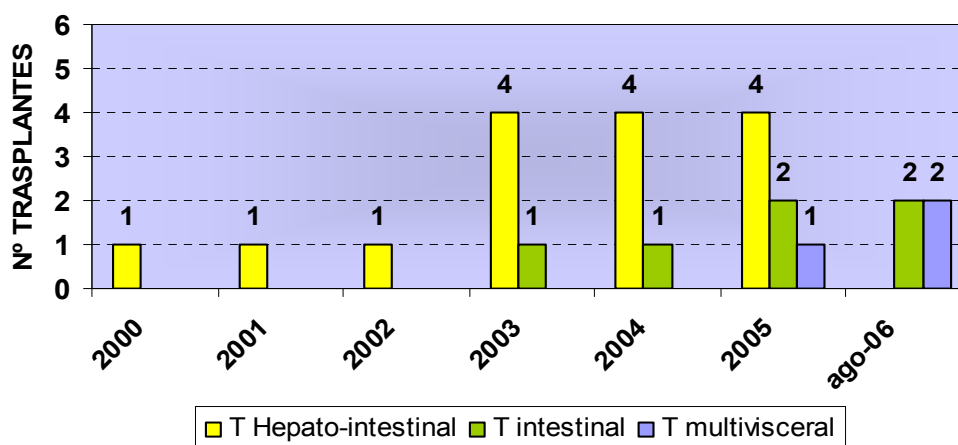


Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron la implantación del intestino delgado completo en los casos de TI y la técnica “en bloque” en los trasplantes combinados, incluyendo duodeno y cabeza de páncreas en el T. hepato-intestinal, mientras que en el T. multivisceral se implantó estómago, duodeno, intestino delgado, hígado y páncreas y en ocasiones el bazo.

Cronología de los trasplantes

El análisis de la cronología de los trasplantes en pacientes con SIC revela la realización inicialmente de injertos hepato-intestinales para dar paso después a los de intestino aislado (Gráfico 15). Los tres trasplantes multiviscerales realizados se han llevado a cabo en los últimos años (2.005-06).

Gráfico 15. Cronología de los trasplantes intestinales



Etiología del SIC y trasplante intestinal

La enfermedad primaria más frecuente en pacientes con SIC que son trasplantados fue el vólvulo intestinal (29,2%) seguido en menor frecuencia por casos de enterocolitis necrotizante, atresia intestinal o gastrosquisis (Tabla 35).

Tabla 35. Etiología del SIC en pacientes traplantados

ETIOLOGÍA	NÚMERO PACIENTES	%
Vólvulo intestinal	7	29,2
Enterocolitis necrotizante	4	16,7
Atresia intestinal	4	16,7
Gastrosquisis	4	16,7
Enfermedad de Crohn	1	4,2
Lesión traumática de AMS	2	8,3
Trombosis mesentérica	1	4,1
Enferm. inclusión de microvellosidades	1	4,1
TOTAL	24	100,0

Mortalidad pretrasplante

Como se ha señalado, el 20% de los pacientes incluidos en la lista de trasplante fallecen antes de recibirlo. En todos los casos el SIC se había producido en el periodo neonatal con desarrollo de ictericia colestásica precoz en el 100%. La etiología más frecuente en los pacientes fallecidos coincide con las causas más prevalentes de trasplante: el vólvulo neonatal en tres enfermos (37,5%), dos casos de enterocolitis necrotizante (25%) y dos pacientes con atresia intestinal múltiple (25%). Un niño con enfermedad de Hirschprung subtotal y hepatopatía falleció durante la cirugía de un T. hepato-intestinal.

4.3.3 EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE

4.3.3.1 ADAPTACIÓN INTESTINAL

Tras la realización del trasplante el 79,2% (19/24) de los pacientes consiguen la Adaptación Intestinal con suspensión de la NP durante un periodo superior a un mes. Tres pacientes fallecen a los 11, 13 y 33 días del trasplante sin conseguir la adaptación. Un niño consigue la AI a los 22 días postrasplante, pero fallece siete días después por hemoperitoneo, mientras que en otro caso se suspende la NP a los 28 días del trasplante pero 15 días después desarrolla una EICH con empeoramiento progresivo, que precisa la reanudación de la NP, falleciendo a los 121 días del trasplante.

Dos pacientes consiguieron la AI tras la realización de un retrasplante por rechazo celular agudo refractario. Tras el retrasplante, una sigue viva sin necesidad de NP y otra falleció seis meses después del retrasplante por un proceso de EICH.

Si se analiza el logro de la AI respecto a la supervivencia, se observa que de los 21 pacientes que sobreviven más de un mes tras el trasplante, casi todos consiguen la AI (95,2%) (20/21), mientras que de los 18 pacientes que sobreviven más de tres meses tras el trasplante, el 94,4% (17/18) consiguen la AI y reciben nutrición enteral u oral fraccionada. Todos los pacientes que sobreviven más de 6 meses tras el trasplante logran la AI, aunque cinco fallecen después de alcanzarla.

Después del trasplante, el tiempo medio con NP hasta conseguir la autonomía digestiva fue de $46,8 \pm 37,3$ días (19,0-165,0) (33,0 días). La niña que más tiempo tardó suspender la NP lo hizo transcurridos 5,5 meses de un retrasplante hepático (tras un T. hepato-intestinal inicial). Tras excluir a los dos pacientes que fallecen en el primer mes tras el trasplante, el tiempo medio con NP exclusiva fue de $16,4 \pm 29,3$ días (2,0-139,0) (mediana 11 días).

En relación a la modalidad de trasplante realizado, los resultados muestran que el 100% de los TI aislados realizados consiguen la AI, frente al 80% de los T. hepato-intestinales y un 33,3% de los T. multiviscerales.

4.3.3.2 COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

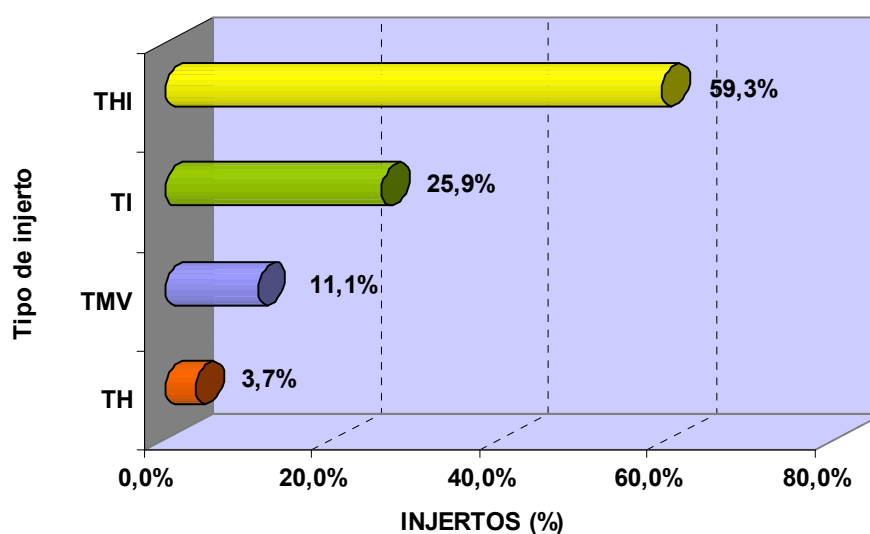
En la terapia postrasplante se han aplicado cinco protocolos diferentes de inmunosupresión, con la administración constante de tacrolimus como fármaco de base. El objetivo inicial fue mantener unos niveles plasmáticos de tacrolimus de entre 15-20 ngr/ml, con un descenso progresivo hasta 5-10 ngr/ml transcurrido el primer año postrasplante.

La inducción de la inmunosupresión se realizó con anticuerpos antirreceptores de interleukina-2 como el basiliximab (Simulect[®]) o globulina de conejo anti-timocito (Timoglobulina[®]).

Retrasplante

Tres pacientes con SIC que habían recibido trasplante necesitan un retrasplante, lo que supone la realización total de 27 injertos en 24 niños con SIC (Gráfico 16). Dos pacientes sufren rechazo celular agudo que precisa la realización de retrasplante: a una niña con T. hepato-intestinal se le realiza retrasplante hepato-intestinal y a un paciente con T. intestinal aislado, retrasplante de intestino aislado. Una enferma que había recibido un T. hepato-intestinal precisa de retrasplante hepático por trombosis hepática del injerto implantado

Gráfico 16. Injertos intestinales realizados en pacientes con SIC



Complicaciones inmunológicas

- **Rechazo celular agudo**

Se detecta la aparición de rechazo celular agudo en nueve pacientes: cuatro casos en niños con T. hepato-intestinal y cinco en enfermos que habían recibido un trasplante de intestino aislado (dos pacientes tuvieron dos episodios de rechazo agudo cada uno). Esto supone una tasa de rechazo del 25% (4/16) en los injertos hepato-intestinales y del 71,4% (5/7) en el trasplante de intestino aislado. La severidad del rechazo fue variable precisando dos pacientes retrasplante como se ha señalado con anterioridad.

- **Rechazo celular crónico**

Un niño con TI presentó un episodio de rechazo crónico transcurridos 3,5 años del trasplante precisando enterectomía. Este paciente permanece en lista de espera de un retrasplante en el momento de la finalización del estudio.

- **Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)**

Se objetivó el desarrollo de EICH en dos pacientes que habían recibido trasplantes hepato-intestinales lo que supone una incidencia de EICH del 8,3% (2/24) en la serie analizada. Un enfermo falleció transcurridos 4,1 meses tras el trasplante y la otra paciente 5,0 meses después de un retrasplante hepato-intestinal por rechazo agudo.

- **Trastorno linfoproliferativo**

Dos pacientes presentan un síndrome linfoproliferativo tras la realización del trasplante hepato-intestinal, objetivándose una incidencia de esta enfermedad en la muestra del 8,3% (2/24). En los dos casos el proceso se asocia a una primoinfección por virus de Epstein Barr detectándose al mes y 6 meses del trasplante. Se realizó retirada de la inmunosupresión y tratamiento quimioterápico falleciendo las dos niñas a los 2 y 29 meses del trasplante respectivamente.

- **Disregulación inmune**

Un enfermo falleció 8 meses después del trasplante tras sufrir un proceso severo de anemia autoinmune con necesidad de transfusiones diarias.

Infecciones

El 50,0% de los pacientes tenía infección por VEB previa a la realización del trasplante. Un 22,2% sufren la primoinfección después del trasplante desarrollando estos pacientes un síndrome linfoproliferativo. En el 27,8% de los pacientes trasplantados no se objetiva infección por VEB en la fecha de finalización del estudio.

El 33,3% de los pacientes es diagnosticado de infección por CMV previa a la realización del trasplante, un 9,5% sufre la infección después del trasplante y un 57,2 % no se infectan.

5. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON SIC

5.1 VALORACIÓN NUTRICIONAL

La valoración del estado nutricional del paciente con SIC incluye estudios antropométricos seriados con seguimiento de la evolución del peso y talla del enfermo. En el siguiente gráfico se aprecia la evolución de los valores Z score de peso, talla e IMC tras la cirugía de resección intestinal en los enfermos con SIC (Gráfico 17) (Tabla 36). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 4,4 años, por lo que el tamaño muestral disminuye de forma significativa transcurridos 5 años de la cirugía intestinal.

Transcurridos dos años tras la cirugía el Z score de peso y talla presentan un valor medio en torno a -2,0. A los 5 años postcirugía los pacientes que han sobrevivido han mejorado su estado nutricional reflejado en un Z score de peso y talla con un valor medio cercano a -1,0.

Gráfico 17. Evolución valores antropométricos en pacientes con SIC

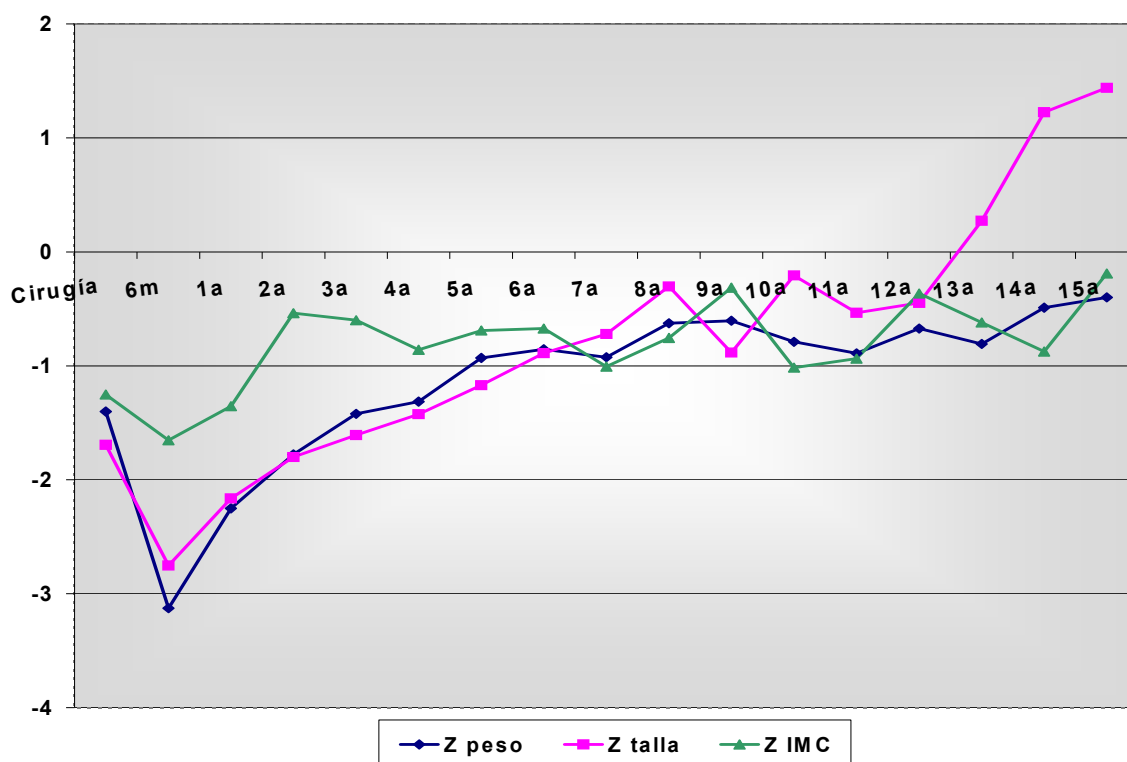


Tabla 36. Evolución valores antropométricos en pacientes con SIC

Tiempo tras la cirugía	Z SCORE PESO		Z SCORE TALLA		Z SCORE IMC	
	n	(media \pm DS)	n	(media \pm DS)	n	(media \pm DS)
Cirugía SIC	29	-1,40 \pm 1,40	16	-1,69 \pm 2,06	16	-1,25 \pm 1,57
6 meses	51	-3,12 \pm 1,34	30	-2,75 \pm 1,86	30	-1,65 \pm 1,38
1 año	46	-2,25 \pm 1,70	37	-2,16 \pm 1,82	37	-1,35 \pm 1,72
2 años	36	-1,78 \pm 1,60	29	-1,80 \pm 1,85	29	-0,54 \pm 1,61
3 años	31	-1,42 \pm 1,21	28	-1,61 \pm 1,66	28	-0,60 \pm 1,28
4 años	24	-1,31 \pm 0,91	24	-1,42 \pm 1,44	24	-0,86 \pm 1,24
5 años	22	-0,93 \pm 0,66	21	-1,17 \pm 1,59	21	-0,69 \pm 1,02
6 años	17	-0,85 \pm 0,66	16	-0,88 \pm 1,53	16	-0,67 \pm 0,72
7 años	12	-0,92 \pm 0,71	12	-0,72 \pm 1,27	12	-1,00 \pm 0,94
8 años	10	-0,63 \pm 0,50	10	-0,30 \pm 1,57	10	-0,76 \pm 0,74
9 años	6	-0,60 \pm 0,51	6	-0,88 \pm 1,55	6	-0,31 \pm 0,72
10 años	3	-0,79 \pm 0,80	3	-0,21 \pm 1,91	3	-1,01 \pm 0,28
11 años	4	-0,89 \pm 0,61	4	-0,53 \pm 1,63	4	-0,94 \pm 0,21
12 años	4	-0,67 \pm 0,39	4	-0,45 \pm 1,80	4	-0,36 \pm 0,83
13 años	4	-0,81 \pm 0,96	3	0,27 \pm 1,04	3	-0,62 \pm 0,26
14 años	2	-0,49 \pm 0,34	2	1,22 \pm 0,59	2	-0,87 \pm 0,42
15 años	1	-0,40	1	1,44	1	0,19

5.2 VALORACIÓN ANALÍTICA

Se recogen parámetros analíticos en la cirugía de resección intestinal y su evolución transcurridos 6, 12 y 24 meses tras la cirugía. Para realizar una valoración del curso natural del SIC se excluye del análisis a los pacientes cuando son sometidos a trasplante.

El análisis de la serie roja señala una disminución tras la cirugía de las cifras de hemoglobina y hematocrito que remonta a los 2 años de la intervención (Tabla 37).

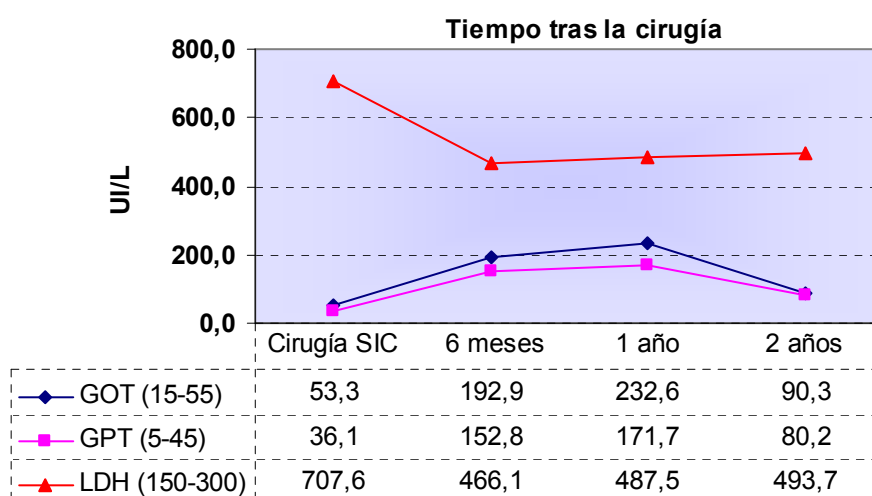
Tabla 37. Evolución serie roja hematológica

Tiempo tras cirugía	Hemoglobina (gr/dl)	VCM (75-95)	Hematocrito (%)
Cirugía	12,31 ± 3,05 (n=33)	92,82 ± 20,07(n=24)	37,09 ± 9,14 (n=31)
6 meses	10,55 ± 1,44 (n=46)	82,48 ± 8,41 (n=36)	31,31 ± 4,23 (n=44)
1 año	10,35 ± 2,08 (n=36)	84,75 ± 9,91 (n=31)	30,71 ± 6,45 (n=35)
2 años	11,63 ± 2,16 (n=32)	80,72 ± 7,25 (n=30)	35,12 ± 7,61 (n=31)

Función hepática

La determinación de enzimas de daño tisular (GOT, GPT, LDH) objetiva cifras medias elevadas durante el primer año de evolución con normalización de las mismas transcurridos dos años de la cirugía (Gráfico 18).

Gráfico 18. Evolución parámetros hepáticos de daño tisular



Los parámetros de colestasis hepática como son la bilirrubina total, directa y FA muestran valores medios elevados durante los dos años postcirugía. Las cifras de GGT aparecen normales (Tabla 38).

Tabla 38. Evolución parámetros de colestasis hepática

Tiempo tras cirugía	Bilirrubina total	Bilirrubina directa	Fosfatasa Alcalina	GGT (gr/L)
Rango	(0-1 mg/dl)	(0-0,2 mg/dl)	(100-400 U/L)	(5-500 U/L)
n= n° pacientes				
Cirugía	6,11 ± 5,34	4,24 ± 4,44	418,88 ± 366,51	209,92 ± 204,54
n	26	13	8	13
6 meses	5,73 ± 7,72	4,76 ± 6,11	943,59 ± 486,43	147,67 ± 118,08
n	44	32	34	36
1 año	8,74 ± 8,75	6,71 ± 6,62	654,75 ± 372,70	158,46 ± 196,13
n	34	23	28	28
2 años	5,03 ± 9,06	4,78 ± 7,20	630,00 ± 383,15	138,89 ± 182,77
n	22	9	24	18

Coagulación

Los parámetros de la coagulación no aparecen alterados de forma significativa en la evolución (Tabla 39).

Tabla 39. Evolución parámetros de la coagulación

Tiempo tras cirugía	Plaquetas (miles)	Actividad protrombina	INR	Tiempo cefalina	Ratio cefalina
Rango	(150 -300)	(75-120%)	(0,8-1,2)	(30-40 seg)	(0,8-1,3)
n= n° pacientes					
Cirugía	237,4 ± 160,2	72,59 ± 20,23	1,28 ± 0,20	39,66 ± 9,60	1,37 ± 0,31
n	30	22	15	22	14
6 meses	27,9 ± 196,4	77,05 ± 15,91	1,23 ± 0,11	41,70 ± 9,28	1,32 ± 1,18
n	43	38	10	34	25
1 año	218,6 ± 147,3	78,28 ± 17,84	1,40 ± 0,33	41,95 ± 10,63	1,42 ± 0,33
n	38	31	9	31	21
2 años	296,1 ± 190,3	84,85 ± 17,76	1,28 ± 0,44	35,68 ± 9,84	1,08 ± 0,23
n	32	24	6	24	19

El resto de valores analizados aparece en las siguientes tablas (Tablas 40-42).

Tabla 40. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (I)

Tiempo tras cirugía	Albúmina	Proteínas Totales	Colesterol	Triglicéridos
Rango	(3,5-5,1 g/dl)	(6,2-8,6 g/dl)	(120-200mg/dl)	(36-150mg/dl)
n= nº pacientes				
Cirugía	2,61 ± 0,76	4,55 ± 1,07	124,25 ± 34,74	167,88 ± 107,04
n	6	25	8	8
6 meses	3,71 ± 0,53	5,62 ± 0,68	142,29 ± 47,69	187,74 ± 128,29
n	29	45	34	35
1 año	3,74 ± 0,67	5,93 ± 0,81	145,41 ± 57,55	195,94 ± 159,83
n	25	36	29	32
2 años	3,86 ± 0,64	6,27 ± 0,91	129,93 ± 43,60	162,62 ± 159,38
n	21	31	27	21

Tabla 41. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (II)

Tiempo tras cirugía	Glucosa	Ferritina	Transferrina	Prealbúmina
Rango	(50-100 mg/dl)	(7-140 ng/ml)	(200-400 mg/dl)	(10-40 mg/dl)
n= nº pacientes				
Cirugía	123,62 ± 77,03	721,00 ± 52,61	105,25 ± 15,20	12,20 ± 3,96
n	26	3	2	2
6 meses	86,15 ± 21,45	270,46 ± 310,78	271,09 ± 98,01	17,29 ± 7,00
n	46	13	11	10
1 año	77,86 ± 20,62	180,36 ± 271,36	263,85 ± 77,73	21,56 ± 9,17
n	36	14	13	7
2 años	83,50 ± 19,42	91,70 ± 139,54	273,24 ± 69,72	21,29 ± 6,81
n	32	21	21	9

Tabla 42. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (III)

Tiempo tras cirugía	Vitamina E	Vitamina E/ Lípidos	Vitamina A/ RBP	Amonio	Zinc
Rango	(7-15 mcg/ml)	(> 0,6)	(0,8-1,2)	(15-49 mcg/dl)	(56-110 ug/dl)
n= nº pacientes					
Cirugía n	15,70 1	0,82 1	1,33 1	330 1	- 0
6 meses n	16,34 ± 8,52 9	1,71 ± 0,55 9	11,79 ± 5,49 7	126,00 ± 83,44 2	74,00 ± 15,17 4
1 año n	14,26 ± 9,88 9	0,953 ± 0,12 7	11,437 ± 6,10 8	69,33 ± 8,50 3	97,67 ± 25,75 6
2 años n	15,10 ± 10,53 10	1,43 ± 0,64 10	12,28 ± 5,52 10	- 0	100,0 ± 27,52 4

6. COMPLICACIONES

6.1 HEPATOPATÍA

El 61,7% (50/81) de los pacientes con SIC desarrollan enfermedad hepática en su evolución. Se excluye para esta determinación a dos pacientes con menos de tres meses de seguimiento y otros dos con datos analíticos incompletos. Un 56,8% (42/74) padece ictericia colestásica precoz definida presentando cifras de bilirrubina directa mayores de ≥ 2 mg/dl en los tres primeros meses de administración de NP.

En la cohorte de pacientes con SIC neonatal la incidencia de hepatopatía fue del 70,6% (36/51) frente a un 46,7% (14/30) en el grupo de enfermos intervenidos a edades más tardías.

Biopsia hepática

Se realiza biopsia hepática al 55,1% de los pacientes con SIC, con una media de $1,05 \pm 1,35$ biopsias hepáticas por paciente. La edad media en la primera biopsia fue de $18,7 \pm 40,1$ meses, en la segunda biopsia de $24,7 \pm 34,1$ meses y en la tercera de $43,5 \pm 46,2$ meses.

En la primera biopsia hepática el hallazgo histológico más prevalente es la fibrosis moderada en el 41,0% de los pacientes, objetivándose signos de colestasis en el 74,3% de los casos (Tabla 43).

Tabla 43. Patrón histológico en la primera biopsia hepática

PATRÓN HISTOLÓGICO	NÚMERO PACIENTES	%
Normal	4	10,3
Fibrosis ligera	11	28,2
Fibrosis moderada	16	41,0
Fibrosis intensa / precirrosis	7	17,9
Cirrosis	0	0,0
Esteatosis vacuolar	1	2,6
TOTAL	39	100,0

En la segunda biopsia disminuye el número de pacientes con fibrosis ligera y hay un caso de cirrosis. Se encuentran signos histológicos de colestasis en el 57,9% de los pacientes en la segunda biopsia y en el 66,7% en la tercera. Los hallazgos anatomopatológicos de las sucesivas biopsias hepáticas aparecen en la siguiente tabla (Tabla 44).

Tabla 44. Patrón histológico en la segunda y tercera biopsia hepática

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS	2ª BIOPSIA		3ª BIOPSIA	
	n	%	n	%
Normal	2	8,7	0	0,0
Fibrosis ligera	7	30,5	3	27,3
Fibrosis moderada	6	26,2	3	27,3
Fibrosis intensa / precirrosis	5	21,7	5	45,4
Cirrosis	1	4,3	0	0,0
Esteatosis vacuolar	1	4,3	0	0,0
Rechazo agudo moderado	1	4,3	0	0,0
TOTAL	23	100,0	11	100,0

6.2 INFECCIONES

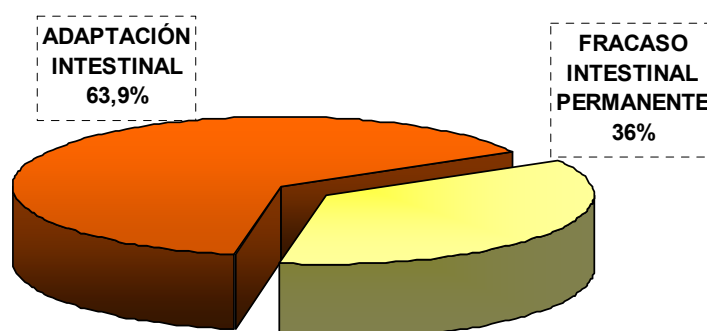
En 64 pacientes es posible recoger los datos microbiológicos completos. El 54,7% (35/64) tienen hemocultivo positivo a *candida albicans* en al menos una ocasión.

El número medio de catéteres centrales venosos por paciente es de $3,31 \pm 3,31$ (0-17) (mediana 2,00) (n=48). Cuatro pacientes sufren trombosis del sistema venoso profundo precisando de accesos venosos mediante catéter transhepático (n=3) o intraauricular (n=1).

7. ADAPTACIÓN INTESTINAL vs. FRACASO INTESTINAL

El 63,9% (53/83) de los pacientes con SIC incluidos en la serie evolucionan hacia la Adaptación Intestinal con suspensión de la NP (Gráfico 19). Se excluye para el análisis a dos pacientes que fallecen antes de los tres meses de vida con edad gestacional de 25 y 30 semanas y peso al nacimiento de 960 y 1.150 gramos respectivamente.

Gráfico 19. Evolución clínica en pacientes con SIC



En un 43,4% de los enfermos la supresión de la NP se consiguió mediante la individualización del soporte nutricional, ajustándolo a sus necesidades. Un 35,9% de los niños en situación de Fracaso Intestinal permanente lograron la autonomía digestiva tras recibir un trasplante intestinal (aislado o combinado). En 11 pacientes (20,7%) la AI se consigue tras la aplicación de técnicas quirúrgicas de Reconstrucción autóloga (Tabla

45). En dos pacientes se administró rhGH, siendo en un caso una terapia coadyudante a la cirugía de reconstrucción.

Tabla 45. Procedimientos realizados en pacientes que alcanzan la AI

PROCEDIMIENTOS	NÚMERO PACIENTES	%
Dieta	23	43,4
Trasplante	19	35,9
Técnicas de Reconstrucción autóloga	11	20,7
<i>TOTAL</i>	<i>53</i>	<i>100,0</i>

Fracaso Intestinal

El 59,0% (49/83) de los pacientes de la serie desarrollan una situación de Fracaso Intestinal; no obstante, como se ha referido anteriormente el 38,8% (19/49) de estos niños en FI logra la adaptación después del trasplante intestinal. El 61,2% restante permanece en situación de Fracaso Intestinal permanente a finalizar el estudio (Tabla 46).

Tabla 46. Fracaso intestinal en pacientes con SIC

FRACASO INTESTINAL	NÚMERO PACIENTES	%
Fracaso Intestinal Permanente	30	61,2
Adaptación Intestinal tras trasplante	19	38,8
<i>TOTAL</i>	<i>49</i>	<i>100,0</i>

La siguiente tabla resume la evolución clínica de la totalidad de los pacientes con SIC incluidos en el estudio (Tabla 47).

Tabla 47. Evolución clínica en pacientes con SIC

FIP/AI	NÚMERO PACIENTES	%
Adaptación Intestinal sin trasplante	34	40,0
Adaptación Intestinal tras trasplante	19	22,4
Fracaso Intestinal permanente	30	35,3
Fallecidos antes de 3 meses de evolución	2	2,3
TOTAL	85	100,0

Etiología del SIC y evolución clínica

La enterocolitis necrotizante es la etiología del SIC más frecuente (32,4%) en el grupo de pacientes que consiguen la AI sin ser sometidos a trasplante (n=34), mientras que en el grupo de pacientes que desarrollan FI (n=49) la patología más prevalente fue el vólvulo intestinal (26,6%) (Tabla 48).

Tabla 48. Etiología del SIC y evolución clínica

ETIOLOGÍA DEL SIC	ADAPTACIÓN INTESTINAL		FRACASO INTESTINAL	
	n	%	n	%
Enterocolitis necrotizante	11	32,4	10	20,5
Vólvulo intestinal	7	20,6	13	26,6
Gastrosquisis	2	5,9	8	16,3
Atresia intestinal	4	11,8	7	14,3
Íleo meconial	5	14,7	0	0
Enfermedad inflamatoria intestinal	3	8,8	1	2,0
Enfermedad de Hirschprung	1	2,9	3	6,1
POCI	1	2,9	2	4,1
Lesión traumática AMS	0	0,0	2	4,1
Trombosis mesentérica	0	0,0	1	2,0
Enferm. inclusión microvellosidades	0	0,0	1	2,0
Displasia neuronal	0	0,0	1	2,0
TOTAL	34	100,0	49	100,0

En función de la etiología que ocasiona el SIC se objetiva que aproximadamente la mitad de los casos de enterocolitis necrotizante consiguen la autonomía digestiva (52,4%). Por el contrario, el 65,0% de los pacientes con vólvulo intestinal, una cifra similar en la atresia intestinal (63,6%) y la mayoría de los casos con gastrosquisis (80%) quedan en situación de Fracaso Intestinal.

Todos los pacientes con íleo meconial y el 75% de los casos de EII logran la suspensión de la NP. En cambio, el 75% de los pacientes con enfermedad de Hirschprung y el 66,7% de los pacientes con POCI desarrollan FI.

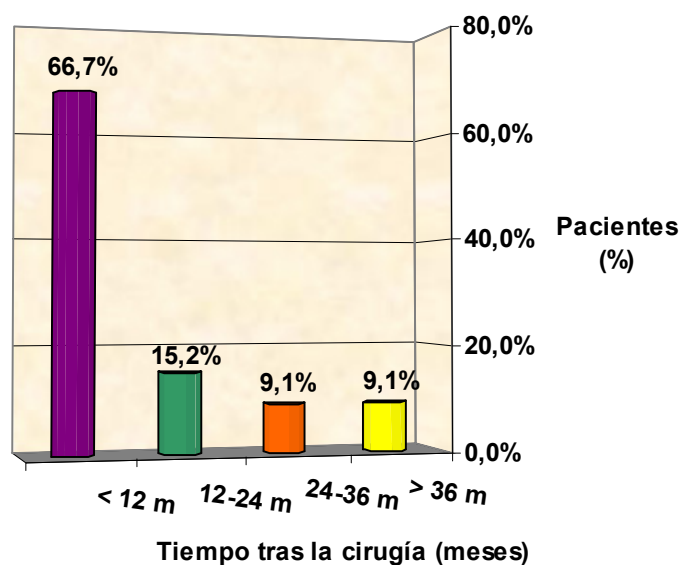
La totalidad de los pacientes con lesión traumática de la AMS, trombosis mesentérica y niños con trastornos congénitos del epitelio intestinal evolucionan al FI.

Tiempo hasta la Adaptación Intestinal

En el grupo de pacientes que consiguen la Adaptación Intestinal, el tiempo medio desde la cirugía hasta la supresión de la NP fue de $21,1 \pm 30,8$ meses (0,2-176,6) (mediana 13,2 meses) (n=51).

Los pacientes que lograron la autonomía sin ser sometidos a trasplante, precisaron de una media de $16,4 \pm 31,5$ meses (0,2-176,6) (mediana 6,6) (n=33) hasta la suspensión de la NP. El 66,7% de los pacientes alcanza la AI transcurridos menos de 12 meses desde la intervención quirúrgica. Transcurridos más de 3 años, sólo un 9,1% de los niños logra la autonomía (Gráfico 20).

Gráfico 20. Tiempo hasta la Adaptación Intestinal



En la cohorte de niños que alcanzan la AI tras la realización de un trasplante, hasta un 26,3% la consiguen transcurridos más de tres años desde la cirugía de resección intestinal (Tabla 49).

Tabla 49. Evolución a la AI tras el trasplante intestinal

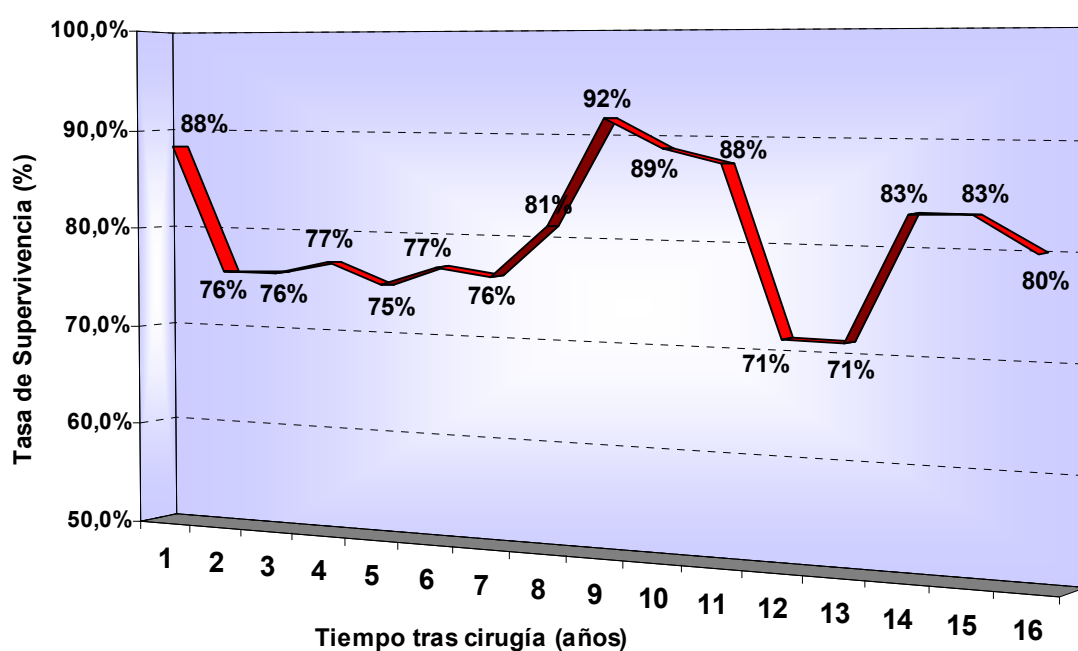
TIEMPO TRAS LA CIRUGÍA (meses)	NÚMERO PACIENTES	%
Menos de 12 m	2	10,5
12-24 m	11	57,9
24-36 m	1	5,3
Más de 36 m	5	26,3
TOTAL	19	100,0

8. SUPERVIVENCIA

El 70,6% (60/85) de los pacientes con SIC incluidos en la serie están vivos al finalizar el estudio. El tiempo medio de supervivencia fue de $5,8 \pm 5,6$ años (0,04-25,80) (mediana 4,01 años) (n=85). Los pacientes que sobreviven tienen una edad media de $7,2 \pm 5,6$ años (0,4-25,8) (mediana 5,67 años) al concluir el análisis.

La tasa de supervivencia tras la cirugía de resección intestinal se mantiene en valores superiores al 70% durante el periodo de 16 años que comprende el estudio, si bien el tamaño muestral va disminuyendo considerablemente transcurridos 7 años tras la cirugía intestinal ($n < 20$)(Gráfico 21).

Gráfico 21. Supervivencia anual de los pacientes con SIC tras la primera intervención quirúrgica



Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento tras la resección intestinal fue de $4,3 \pm 4,1$ años (0,04-16,68) (mediana 3,2 años). Los pacientes que sobreviven fueron seguidos durante una media $5,4 \pm 4,3$ años (0,4-16,7) (mediana 4,4 años), mientras que en el grupo de fallecidos el seguimiento disminuyó a $1,9 \pm 2,2$ años (0,04-11,00) (mediana 1,4 años).

Mortalidad

La tasa de mortalidad de los pacientes con SIC se cifra en un 29,4%. La edad media de los pacientes con SIC fallecidos fue de $2,4 \pm 4,0$ años (0,04-20,49) (mediana 1,7 años). La mitad sufrieron un proceso de fracaso multiorgánico, siendo la causa de éxitus

más frecuente. Tres enfermos fallecen por procesos infecciosos destacando un caso de muerte fulminante por Síndrome de Waterhouse y otro paciente que sufrió una sepsis por adenovirus (Tabla 50).

Tabla 50. Causas de fallecimiento en pacientes con SIC

MORTALIDAD	NÚMERO PACIENTES	%
Fracaso multiorgánico	13	52,0
Infecciones	3	12,0
Trastorno linfoproliferativo	2	8,0
EICH	2	8,0
Limitación esfuerzos terapéuticos	2	8,0
Hemoperitoneo	1	4,0
Anemia autoinmune	1	4,0
Procedimiento quirúrgico (Hemorragia en trasplante)	1	4,0
TOTAL	25	100,0

El 88% (22/25) de los pacientes fallecidos habían sufrido la resección intestinal en el primer mes de vida. Esto supone una tasa de mortalidad del 40,7% (22/54) en la cohorte de enfermos con SIC neonatal frente a un 9,7% (3/31) en el grupo de pacientes con SIC tardío.

8.1 SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE

La tasa de supervivencia global tras el trasplante fue del 54,2% (13/24) durante el periodo de seis años comprendido entre el primer trasplante realizado y la fecha de finalización del estudio. De los 13 pacientes que sobreviven, 11 están libres de NP mientras que dos enfermos precisan reiniciar el soporte de NP tras sufrir enterectomía del injerto.

El 87,5% (21/24) de los pacientes trasplantados sobrevivieron más de un mes tras el trasplante, falleciendo dos enfermos después de conseguir la autonomía digestiva.

Tiempo de supervivencia

El tiempo de supervivencia medio tras la realización del trasplante fue de $14,5 \pm 15,4$ meses (0,4-59,7) (mediana 8,9 meses) (n=24). La edad media de los pacientes trasplantados que sobreviven es de $7,6 \pm 5,7$ años (1,7-18,4) (mediana 7,1 años) con una media de supervivencia tras el trasplante de $22,3 \pm 16,9$ meses (1,7-59,7) (mediana 22,0 meses). El paciente con mayor tiempo de seguimiento tiene en la actualidad 7,5 años y ha sido seguido durante 5,0 años tras el trasplante.

Mortalidad pretrasplante

Como se ha reseñado, el 20% (8/40) de los pacientes incluidos en la lista de trasplante fallecieron antes de recibirlo. El tiempo medio en lista hasta el fallecimiento fue de $12,6 \pm 5,71$ meses (5,5-19,1) (14,5 meses) En este grupo se incluye a un niño en estado crítico fallecido al empezar la cirugía de un T. hepato-intestinal.

Mortalidad postrasplante

El 45,8% (11/24) de los pacientes trasplantados fallece, con un tiempo medio de supervivencia tras el trasplante de $6,2 \pm 7,7$ meses (0,4-26,9) (mediana 4,1 meses). Dos de los niños permanecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos desde el trasplante (en ambos casos multivisceral) hasta su fallecimiento a los 11 y 13 días postrasplante.

En tres pacientes la causa de la muerte fue el fracaso multiorgánico (27,3%), dos niños desarrollaron un síndrome linfoproliferativo y en dos casos la muerte se produjo tras procesos infecciosos (sepsis por adenovirus y Síndrome de Waterhouse). Dos pacientes desarrollaron una EICH, en un caso con el desarrollo de una bronquiolitis obliterante con evolución tórpida. Un niño falleció tras sufrir un hemoperitoneo como complicación de una biopsia hepática y otro tras desarrollar anemia autoinmune severa con mala respuesta al tratamiento.

B. ANÁLISIS UNIVARIANTE

1. ETIOLOGÍA

Para la realización del Análisis Univariante se aplica la clasificación etiopatogénica de las causas del SIC agrupando las etiologías en alteraciones vasculo-isquémicas (n=46), malformaciones congénitas (n=21) y un tercer grupo con el resto de patologías que ocasionan el SIC (n=18).

1.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Peso al nacimiento

Existen diferencias estadísticamente significativas en el peso al nacimiento según el tipo de patología que ocasiona el SIC ($p=0,005$), de forma que los pacientes con alteraciones vasculo-isquémicas presentan el peso medio más bajo (2.051,7 gramos) y el grupo de otras patologías el más alto (2.768,1 gramos) (Tabla 51).

Tabla 51. Peso al nacimiento: diferencias entre etiologías (Post Hoc Test)

PESO AL NACER	Mf. congénitas (2.668,9 ± 520,7 gr)	Otras patologías (2.768,1 ± 763,7 gr)
Alteraciones vasculo-isquémicas (2.051,7 ± 862,2 gr)	$p=0,042$	$p=0,029$

Nutrición

Los pacientes con malformaciones congénitas inician la nutrición parenteral a edades más tempranas que los otros grupos ($0,6 \pm 2,1$ meses) ($p=0,000$) (Tabla 52). No existen diferencias en el tiempo con NP exclusiva tras la cirugía ($p=0,208$) o el tiempo total de soporte parenteral ($p=0,272$).

Los pacientes con otras patologías como alteraciones de la motilidad reciben más proporción de calorías vía enteral que parenteral en la primera semana ($12,5 \pm 31,7\%$ calorías por NE) ($p=0,034$) y en la cuarta ($66,9 \pm 46,9\%$) ($p=0,022$) tras la cirugía.

Aplicando técnicas Post Hoc se objetiva que también en el segundo mes del postoperatorio los niños de este grupo reciben más aporte de calorías vía enteral ($85,7 \pm 37,8\%$) comparado con el grupo con alteraciones vasculo-isquémicas ($38,3 \pm 40,8\%$) ($p=0,017$) y malformaciones congénitas ($17,2 \pm 21,0\%$) ($p=0,002$).

Cirugía

Los niños con malformaciones congénitas sufren la resección intestinal a edades más precoces ($0,8 \pm 2,1$ meses) que los pacientes con patología vasculo-isquémicas ($p=0,002$) y otras etiologías diversas ($p=0,005$) (técnicas Post Hoc).

Evolución clínica

La etiología que origina el SIC no influye en el tiempo que transcurre hasta que se consigue la Adaptación Intestinal ($p=0,403$), ni en el tiempo de supervivencia ($p=0,108$). La edad media de los niños del tercer grupo que han sobrevivido al finalizar el estudio ($96,6 \pm 63,0$ meses) es mayor que los enfermos con alteraciones vasculo-isquémicas ($96,6 \pm 72,0$ meses) y malformaciones congénitas ($42,7 \pm 30,4$ meses) ($p=0,022$).

Se observan diferencias en el tiempo total de ingreso entre los tres grupos ($p=0,027$), más prolongado en el grupo de malformaciones congénitas ($15,7 \pm 10,1$ meses) que en el de otras patologías ($8,8 \pm 7,6$ meses) ($p=0,037$) (técnicas Post Hoc).

No hay diferencias en la edad cuando son incluidos en lista de trasplante ($p=0,246$), o en el momento de su realización ($p=0,189$), si bien los pacientes del tercer grupo tienden a ser mayores cuando se les realiza el trasplante ($140,7 \pm 136,0$ meses). Tras el trasplante, no hay diferencias en la supervivencia según la etiología que ocasionó el SIC, ni en el grupo de pacientes trasplantados vivos al finalizar el estudio ($p=0,535$) ni en los que fallecieron tras su realización ($p=0,845$).

Tabla 52. Etiología del SIC: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	A.VASC-ISQUÉM. (n=46)	MF. CONG. (n=21)	OTRAS (n=18)	P valor
Peso al nacer (gr)	2.051,68± 862,20	2.668,89± 520,69	2.768,08± 763,68	0,005
Edad al inicio de la NP (m)	22,23 ± 52,71	0,66 ± 2,11	27,15 ± 48,10	0,000
Tiempo con NP exclusiva (m)	1,83 ± 3,09	0,74 ± 0,82	0,65 ± 0,71	0,208
Tiempo con NP continua (m)	5,15 ± 4,21	7,55 ± 5,62	1,94 ± 3,25	0,110
Edad al inicio de NPD (m)	46,71 ± 68,85	8,97 ± 3,98	70,26 ± 90,22	0,142
Tiempo con NPD (m)	15,79 ± 15,58	14,12 ± 8,34	21,39 ± 26,48	0,721
Tiempo total con NP (m)	15,47 ± 14,56	19,83 ± 14,12	18,92 ± 26,46	0,272
Tiempo con NE continua (m)	5,19 ± 6,85	4,00 ± 0,10	1,04 ± 1,21	0,490
Tiempo con NE antes cierre ostomía (m)	2,02 ± 1,65	1,24 ± 0,87	2,41 ± 1,78	0,488
Calorías por NE 1ª sem tras cirugía (%)	0,00 ± 0,00	2,59 ± 9,35	12,50 ± 31,73	0,034
Calorías por NE 2ª sem tras cirugía (%)	5,96 ± 23,26	8,33 ± 28,87	25,70 ± 45,90	0,081
Calorías por NE 3ª sem tras cirugía (%)	11,86 ± 30,83	12,22 ± 28,72	43,03 ± 48,53	0,076
Calorías por NE 4ª sem tras cirugía (%)	17,47 ± 33,08	12,93 ± 19,86	66,91 ± 46,95	0,022
Calorías por NE 1ª mes tras cirugía (%)	9,53 ± 21,77	11,38 ± 23,24	32,72 ± 38,56	0,128
Calorías por NE 2ª mes tras cirugía (%)	38,33 ± 40,79	17,18 ± 21,00	85,71 ± 37,80	0,002
Edad en cirugía de SIC (m)	21,48 ± 51,63	0,79 ± 2,07	26,19 ± 46,84	0,001
Edad remisión al H. Infantil La Paz (m)	35,02 ± 60,66	8,23 ± 6,52	59,97 ± 108,18	0,744
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz	8,57 ± 13,11	7,25 ± 6,45	30,82 ± 51,74	0,463
Tiempo hasta la Adaptación Intestinal (m)	15,74 ± 13,56	23,30 ± 21,00	32,70 ± 59,80	0,403
Edad de éxitus (m)	15,52 ± 13,96	24,72 ± 21,00	137,58 ± 153,14	0,069
Edad actual de pacientes vivos (m)	96,58 ± 72,02	42,68 ± 30,45	96,65 ± 63,04	0,022
Tiempo de seguimiento (m)	49,42 ± 49,01	35,05 ± 26,92	75,00 ± 60,15	0,108
Tiempo total de ingreso (m)	10,57 ± 7,45	15,73 ± 10,08	8,76 ± 7,58	0,027
Edad inclusión en lista de trasplante (m)	38,58 ± 68,03	13,55 ± 15,69	53,54 ± 71,96	0,246
Edad al trasplante (m)	58,42 ± 76,53	24,80 ± 18,43	140,70 ± 136,00	0,189
Tiempo en lista hasta el trasplante (m)	7,72 ± 4,07	13,21 ± 11,29	27,28 ± 20,63	0,084
Tiempo desde 1ª cirugía hasta el trasplante (m)	16,25 ± 11,87	29,10 ± 18,22	67,88 ± 80,00	0,122
Edad actual tras trasplante (vivos) (m)	102,26 ± 78,44	48,40 ± 26,54	83,80 ± 0,00	0,443
Supervivencia tras el trasplante (vivos) (m)	19,83 ± 19,55	17,80 ± 6,91	39,27 ± 0,00	0,535
Supervivencia tras el trasplante (fallecidos) (m)	19,45 ± 26,33	9,77 ± 14,86	3,80 ± 3,74	0,845

A. VASC-ISQUÉM: alteraciones vasculo-isquémicas; MF. CONG: malformaciones congénitas

1.2 VARIABLES CUALITATIVAS

No existen diferencias entre los grupos etiológicos en relación al sexo ($p=0,684$) o la existencia de prematuridad ($p=0,665$) (Tabla 53). La mayoría de los pacientes con malformaciones congénitas (76,2%) fueron intervenidos en otros Centros hospitalarios con posterior traslado al H. La Paz; sin embargo, el grupo de pacientes con patologías diversas es mayoritariamente diagnosticado en el propio Centro (72,2%) ($p=0,009$).

Tipo de cirugía

La etiología que origina el SIC no influye en la longitud del segmento yeyuno-ileal residual ($p=0,083$), ni en la resección de la válvula ileocecal ($p=0,082$). Aparecen diferencias significativas en la preservación de un segmento de íleon residual ($p=0,037$); así, el 60,0% de los pacientes con alteraciones vasculo-isquémicas no conserva íleon residual, frente al 76,5% de los enfermos del tercer grupo que lo tienen preservado.

En los pacientes con malformaciones congénitas se tiende a realizar una anastomosis primaria en la cirugía (60,0%), mientras que a los niños con alteraciones vasculo-isquémicas (81,2%) o patologías como alteraciones de la motilidad (62,5%) se les practica en su mayoría una ostomía ($p=0,004$).

Evolución clínica

La etiología del SIC no influye en la aparición de hepatopatía ($p=0,300$) o de ictericia colestásica precoz ($p=0,622$). Tampoco existen diferencias en cuanto a la evolución hacia la Adaptación Intestinal o el Fracaso Intestinal ($p=0,232$). No hubo diferencias en la realización de trasplante entre los tres grupos (0,155).

Tabla 53. Etiología del SIC: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		A.VASC-ISQUÉM.	MF. CONG.	OTRAS PATOL.	p valor
Sexo	varón	56,5	52,4	44,4	0,684
	mujer	43,5	47,6	55,6	
Prematuridad	no	46,3	41,2	57,1	0,665
	si	53,7	58,8	42,9	
NP domiciliaria	no	58,7	57,1	55,6	0,973
	si	41,3	42,9	44,4	
Cx de SIC	H. Infantil La Paz	41,3	23,8	72,2	0,009
	Hospital de origen	58,7	76,2	27,8	
Juicio clínico	I. corto	28,3	47,6	55,6	0,083
	I. extremo	71,7	52,4	44,4	
Resección	I. D.	33,6	47,6	47,1	0,428
	I. D. y colon	66,7	52,4	52,9	
Resección yeyuno	no	24,6	20,0	35,3	0,549
	si	75,6	80,0	64,7	
Conserva íleon residual	no	60,0	47,6	23,5	0,037
	si	40,0	52,4	76,5	
Válvula ileocecal	no	73,9	66,7	44,4	0,082
	si	26,1	33,3	55,6	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	81,8	40,0	62,5	0,004
	si	18,2	60,0	37,5	
Trasplante	no	69,6	61,9	88,9	0,155
	si	30,4	38,1	11,1	
AI después del trasplante	no	28,6	50,0	0,0	0,343
	si	71,4	50,0	100,0	
Hepatopatía	no	32,7	28,6	52,9	0,300
	si	62,8	71,4	47,1	
Evolución (I)	AI	40,9	28,6	55,6	0,232
	FI (con y sin Tx)	50,1	71,4	44,4	
Evolución (II)	AI	52,9	35,5	62,5	0,276
	FIP (sin Tx)	46,1	64,7	37,5	

A. VASC-ISQUÉM: alteraciones vasculo-isquémicas; MF. CONG: malformaciones congénitas

2. CIRUGIA

2.1 JUICIO CLÍNICO: I. CORTO /I. EXTREMO

Se aplica el Análisis Univariante para comparar la cohorte de pacientes con I. corto (segmento residual > 38 cm.) e I. extremo (segmento residual ≤ 38 cm.) (Tabla 54).

2.1.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

No se encuentran diferencias en el peso al nacer ($p=0,391$), ni en el tipo de reanimación neonatal ($p=0,474$) entre los dos grupos.

Nutrición

La longitud de intestino residual no determinó diferencias en la edad de inicio de la NP ($p=0,391$), ni en el tiempo total con NP ($p=0,165$). Los pacientes con I. corto precisaron NP exclusiva tras la cirugía durante menos tiempo ($0,7 \pm 0,7$ meses) que los niños con I. extremo ($1,8 \pm 3,1$ meses) ($p=0,039$), recibiendo más proporción de calorías vía enteral durante el segundo mes tras la cirugía intestinal ($60,0 \pm 40,6\%$) ($p=0,031$).

Los niños con I. corto inician la NPD a una edad más temprana ($11,2 \pm 3,1$ meses) que el grupo con I. extremo ($50,5 \pm 73,5$ meses) ($p=0,010$), no existiendo diferencias en el tiempo total con NPD ($p=0,270$).

Cirugía

No se encontraron diferencias al comparar las edades de los pacientes en el momento de la resección quirúrgica ($p=0,338$).

Tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido desde la primera cirugía hasta el traslado al H. Infantil La Paz ($p=0,950$), pero los pacientes con I. extremo tienden a ser mayores en el momento del traslado ($34,4 \pm 65,1$ meses) que los niños con I. corto ($13,3 \pm 14,6$ meses) ($p=0,087$).

Evolución clínica

Es reseñable el hecho de que los pacientes con I. corto se incluyen en lista de trasplante a una edad más temprana ($12,3 \pm 4,7$ meses) que los sujetos con I. extremo ($37,7 \pm 63,3$ meses) ($p=0,035$). No obstante, no se observan diferencias en el periodo de tiempo que llevan con NP cuando se incluyen en lista ($p=0,690$). De forma análoga, no existieron diferencias en cuanto a la edad al trasplante ($p=0,578$) o el tiempo en lista de espera de trasplante hasta su realización ($p=0,381$).

Los pacientes con I. extremo suelen precisar más tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal ($30,8 \pm 42,1$ meses) que los casos de I. corto ($12,7 \pm 14,9$ meses) ($p=0,066$).

No aparecen diferencias en la edad de éxitus ($p=0,906$) ni en el tiempo total de ingreso ($p=0,479$). El tiempo de seguimiento fue mayor en los pacientes con I. corto ($69,0 \pm 53,9$ meses) que con I. extremo ($39,8 \pm 41,8$ meses) ($p=0,007$).

Tabla 54. Longitud intestino residual: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	I. CORTO (n=33)	I. EXTREMO (n=52)	p valor
Peso al nacer (gr)	2.432,87 ± 873,06	2.261,59 ± 801,46	0,391
Edad al inicio de la NP (m)	11,80 ± 38,86	21,74 ± 48,99	0,341
Tiempo con NP exclusiva (m)	0,71 ± 0,69	1,79 ± 3,06	0,049
Tiempo con NP continua (m)	5,82 ± 6,05	5,01 ± 4,16	0,673
Edad al inicio de NPD (m)	11,22 ± 3,15	50,47 ± 73,54	0,010
Tiempo con NPD (m)	8,93 ± 10,55	18,04 ± 17,32	0,270
Tiempo total con NP (m)	13,85 ± 15,20	19,55 ± 18,25	0,165
Tiempo con NE continua (m)	1,93 ± 1,72	7,08 ± 7,96	0,090
Calorías por NE 1ª sem tras cirugía (%)	6,35 ± 21,17	0,00 ± 0,00	0,147
Calorías por NE 2ª sem tras cirugía (%)	19,09 ± 39,17	2,94 ± 17,15	0,079
Calorías por NE 3ª sem tras cirugía (%)	28,51 ± 43,21	9,13 ± 25,86	0,083
Calorías por NE 4ª sem tras cirugía (%)	42,84 ± 43,96	12,39 ± 27,94	0,013
Calorías por NE 1ª mes tras cirugía (%)	22,61 ± 32,39	6,87 ± 17,64	0,081
Calorías por NE 2ª mes tras cirugía (%)	59,96 ± 40,65	29,17 ± 39,70	0,031
Edad en cirugía de SIC (m)	11,53 ± 37,63	21,06 ± 48,13	0,338
Edad remisión al H. Infantil La Paz (m)	13,27 ± 14,64	34,43 ± 65,16	0,087
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz (m)	9,82 ± 14,05	10,21 ± 19,87	0,950
Tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal (m)	12,66 ± 14,87	30,80 ± 42,10	0,066
Edad de éxitus (m)	31,45 ± 22,48	28,22 ± 52,60	0,906
Edad actual de pacientes vivos (m)	87,37 ± 61,68	82,63 ± 72,54	0,787
Tiempo de seguimiento (m)	69,05 ± 53,92	39,83 ± 41,80	0,007
Tiempo total de ingreso (m)	12,32 ± 10,78	10,80 ± 6,53	0,479
Edad inclusión en lista trasplante (m)	12,28 ± 4,71	37,72 ± 63,35	0,035
Tiempo con NP a la inclusión en lista de trasplante (m)	9,83 ± 4,91	12,68 ± 18,34	0,690
Tiempo en lista hasta realizar trasplante (m)	15,99 ± 10,16	10,50 ± 9,92	0,381
Edad al trasplante (m)	31,77 ± 8,87	57,26 ± 76,58	0,578
Tiempo desde 1ª cirugía hasta realizar trasplante (m)	28,64 ± 13,05	24,30 ± 27,14	0,790
Tiempo con NP tras trasplante (grupo con AI) (m)	8,41 ± 6,62	1,82 ± 1,52	0,392
Edad actual tras trasplante (vivos) (m)	46,83 ± 0,00	88,53 ± 69,38	No válido
Supervivencia tras trasplante (vivos) (m)	21,73 ± 0,00	20,55 ± 17,28	No válido
Supervivencia tras trasplante (fallecidos) (m)	7,40 ± 9,26	17,02 ± 28,13	0,617

2.1.2 VARIABLES CUALITATIVAS

La etiología que origina el SIC no determina la longitud resecada ($p=0,083$). No hay diferencias en la edad gestacional entre ambos grupos ($p=1,000$) (Tabla 55).

Nutrición

Los pacientes con I. extremo (57,7%) inician la NP domiciliaria con más frecuencia que los sujetos con I. corto (18,2%) ($p=0,000$), de forma que si un paciente con SIC entra en el programa de NPD existen 6,1 veces más probabilidades de que sea I. extremo que I. corto (RR 6,14; CI 95% 2,16-17,39) (Tabla 56).

Los pacientes con I. corto toleran con más frecuencia fórmula hidrolizada (63,6%) que los sujetos con I. extremo (14,3%) ($p=0,000$) (RR 0,09; CI 95% 0,02-0,35).

Tipo de cirugía

La comparación muestra diferencias significativas en la resección de duodeno ($p=0,040$) y yeyuno ($p=0,000$). Todos los pacientes con I. corto tienen preservado el duodeno frente sólo a un 13,7% de los que tienen I. extremo. Se observa que un sujeto con I. extremo tiene 20,1 más probabilidades de tener resecado el yeyuno que un enfermo con I. corto (RR 20,14; CI 95% 5,17-78,49).

Los pacientes con I. corto tienen con más frecuencia (78,8%) preservado un segmento de íleon residual que el I. extremo (32,0%) ($p=0,000$) (RR 0,13; CI 95% 0,04-0,35). Se observa resección de I. Delgado y parte del colon en el 70% de los casos de I. extremo frente al 45,5% en los sujetos con I. corto ($p=0,039$). Un enfermo al que se le reseca colon además de I. Delgado tiene 2,80 más probabilidades de ser I. extremo que I. corto (RR 2,80; CI 95% 1,12-6,98).

No existen diferencias en la preservación la válvula ileocecal ($p=0,484$), ni en la realización de anastomosis primaria tras la cirugía ($p=0,472$).

Trasplante

El paciente con I. extremo tiene aumentadas en 6,4 veces las probabilidades de entrar en lista de trasplante comparado con el I. corto ($p=0,001$) (RR 6,45; CI 95% 2,35-17,67). También tiene 6,7 veces más posibilidades de recibir un trasplante que un paciente con I. corto ($p=0,003$) (RR 6,77; CI 95% 1,83-25,10).

Evolución clínica

Existen diferencias significativas en la evolución clínica de los pacientes según la longitud del segmento yeyuno-ileal. Un 72,9% de los niños con I. extremo desarrollan enfermedad hepática frente al 45,5% en los que tienen I. corto, de forma que los primeros tienen 3,2 veces más posibilidades de sufrir hepatopatía ($p=0,020$) (RR 3,23; CI 95% 1,27-8,23).

Además se observa que los pacientes con un segmento yeyuno-ileal menor de 38 cm. tienen aumentadas en 10,7 veces las probabilidades de evolucionar hacia el Fracaso Intestinal frente conseguir la Adaptación Intestinal ($p=0,000$) (RR 10,67; CI 95% 3,80-29,97). Así, un 81,6% de los pacientes con I. extremo desarrollan FI permanente frente a un 29,4% de los enfermos con I. corto ($p=0,000$).

Un 87,9% de los pacientes con I. corto sobreviven frente al 59,6% de los pacientes con I. extremo ($p=0,007$).

Tabla 55. Longitud intestino residual: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		I. CORTO (n=33)	I. EXTREMO (n=52)	p valor
Sexo	varón	48,5	55,8	0,656
	mujer	51,5	44,2	
Prematuridad	no	48,3	46,5	1,000
	si	51,7	53,5	
Etiología	A. vasc-isquém.	39,4	63,5	0,083
	Mf. cong.	30,3	21,2	
	Otras	30,3	15,4	
NP domiciliaria	no	81,8	42,3	0,000
	si	18,2	57,7	
Fórmula inicial de NE	F. elemental	36,4	85,7	0,000
	F. hidrolizada	63,6	14,3	
Inicio NE en 1ª sem tras cirugía	no	84,6	94,6	0,200
	si	15,4	5,4	
Inicio NE en 2ª sem tras cirugía	no	61,5	91,7	0,009
	si	38,5	8,3	
Inicio NE en 3ª sem tras cirugía	no	42,3	61,1	0,198
	si	57,7	38,9	
Cirugía de SIC	H. Infantil La Paz	54,5	36,5	0,120
	Hospital de origen	45,5	63,5	
Resección	I. D.	54,5	30,0	0,039
	I. D. y colon	45,5	70,0	
Resección duodeno	no	100,0	86,3	0,040
	si	0,0	13,7	
Resección yeyuno	no	56,3	6,0	0,000
	si	43,8	94,0	
Resección íleon	no	6,3	2,0	No válido
	si	93,8	98,0	
Conserva íleon residual	no	21,2	68,0	0,000
	si	78,8	32,0	
Resección colon	< 50%	43,8	68,6	0,126
	≥ 50%	56,3	31,4	
Válvula ileocecal	no	60,6	69,2	0,484
	si	39,4	30,8	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		I. CORTO (n=33)	I. EXTREMO (n=52)	p valor
Anastomosis en cirugía de SIC	no	62,5	70,8	0,472
	si	37,5	29,2	
Gastrostomía	no	84,8	74,5	0,291
	si	15,2	25,5	
En lista de trasplante	no	78,8	36,5	0,001
	si	21,2	63,5	
Trasplante	no	90,9	59,6	0,003
	si	9,1	40,4	
Hepatopatía	no	54,5	27,1	0,020
	si	45,5	72,9	
Ictericia colestásica precoz	no	57,1	34,8	0,090
	si	42,9	65,2	
Infección <i>candida</i> <i>albicans</i>	no	60,0	35,9	0,075
	si	40,0	64,1	
Evolución	AI	70,6	18,4	0,000
	FI (con y sin Tx)	29,4	81,6	
Supervivencia	fallecidos	12,1	40,4	0,007
	vivos	87,9	59,6	

Tabla 56. I. extremo vs. I. corto (Riesgo Relativo)

VARIABLE	RR *	IC (95%) [†]	
		Límite bajo	Límite alto
NP domiciliaria no / si	6,136	2,165	17,391
F. elemental / F. hidrolizada	0,095	0,024	0,375
Inicio NE 2ª sem tras cirugía no / si	0,145	0,035	0,603
Cirugía ID / ID y colon	2,800	1,123	6,984
Cirugía yeyuno no / si	20,143	5,169	78,493
Conserva íleon residual no / si	0,127	0,045	0,353
Entra en lista de trasplante no / si	6,451	2,355	17,669
Trasplante realizado no / si	6,774	1,828	25,099
Hepatopatía no / si	3,231	1,268	8,232
Evolución a la AI / FIP	10,667	3,797	29,968

*RR: Riesgo Relativo

† IC (95%): Intervalo de Confianza

2.2 JUICIO CLÍNICO: I. CORTO / I. MUY CORTO / I. ULTRACORTO

Como se ha señalado, se clasifica a los pacientes en tres grupos según la longitud del segmento intestinal residual: Intestino corto (>38cm.) (n=33); Intestino muy corto (15 a 38cm.) (n=18), e Intestino ultracorto (<15cm.) (n=34).

2.2.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Se observan diferencias significativas entre los grupos en la edad de éxitus ($p=0,050$), mayor cuanto más longitud residual, y el tiempo de seguimiento ($p=0,001$). No hubo diferencias en el tiempo total de ingreso ($p=0,327$) ni en el resto de variables analizadas similares a las comparadas en el análisis de I. corto vs. I. extremo.

2.2.2. VARIABLES CUALITATIVAS

Nutrición

El 18,2% de los pacientes con I. corto precisan de NPD frente a un 58,8% de los pacientes con I. ultracorto ($p=0,002$) (Tabla 57). Se encuentran diferencias en el tipo de fórmula administrada al inicio de la nutrición enteral: mientras que el 63,6% de los pacientes con I. corto reciben fórmula hidrolizada, el 87,5% de los pacientes con I. ultracorto reciben fórmula elemental ($p=0,001$).

Tipo de cirugía

Más de la mitad de los pacientes con I. corto tienen preservado el yeyuno (56,3%) mientras que un alto porcentaje de pacientes con I. muy corto (88,2%) e I. ultracorto (97,2%) lo tienen resecado ($p=0,000$). La mayoría de los pacientes con I. corto conservan un segmento de íleon residual (78,8%) frente al 81,2% de los sujetos con I. ultracorto que lo tienen resecado en su totalidad ($p=0,000$).

Trasplante

Los pacientes con I. ultracorto reciben con mayor frecuencia trasplante (50,0%) comparados con los sujetos con I. corto (9,1%) o I. muy corto (22,0%) ($p=0,001$).

Evolución clínica

Cuanto menor es el segmento yeyuno-ileal remanente, más frecuente es la aparición de hepatopatía ($p=0,005$) e ictericia colestásica precoz ($p=0,017$). También se observa menor tasa de supervivencia ($p=0,002$).

Aparecen diferencias significativas en la evolución hacia la Adaptación Intestinal según se trate de un paciente con I. corto (72,7%) o ultracorto (3,1%) ($p=0,000$).

Tabla 57. Longitud intestino residual: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		I. CORTO	I. MUY CORTO	I. ULTRAC.	p valor
Sexo	varón	48,5	33,3	67,6	0,050
	mujer	51,5	66,7	32,4	
Prematuridad	no	48,3	38,5	50,0	0,776
	si	51,7	61,5	50,0	
NP domiciliaria	no	81,8	44,4	41,2	0,002
	si	18,2	55,6	58,8	
Fórmula inicial de NE	F. elemental	36,4	83,3	87,5	0,001
	F. hidrolizada	63,6	16,7	12,5	
Tipo NE tras cirugía	continua	78,6	92,3	70,8	0,316
	intermitente	21,4	7,7	29,2	
Inicio NE en 1ª sem tras cirugía	no	84,6	92,3	95,8	No válido
	si	15,4	7,7	4,2	
Inicio NE en 2ª sem tras cirugía	no	61,5	100,0	87,5	0,011
	si	38,5	0,0	12,5	
Inicio NE en 3ª sem tras cirugía	no	100,0	100,0	78,8	0,087
	si	0,0	0,0	21,2	
Resección	I. D.	54,5	35,3	27,3	0,071
	I. D. y colon	45,5	64,7	72,7	
Resección duodeno	no	100,0	100,0	78,8	No válido
	si	0,0	0,0	21,2	
Resección yeyuno	no	56,3	11,8	3,0	0,000
	si	43,8	88,2	97,0	
Resección íleon	no	6,3	0,0	3,0	No válido
	si	93,8	100,0	97,0	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		I. CORTO	I. MUY CORTO	I. ULTRAC.	p valor
Conserva íleon residual	no	21,2	41,2	81,2	0,000
	si	78,8	58,8	18,8	
Válvula ileocecal	no	60,0	55,6	76,5	0,228
	si	39,4	44,4	23,5	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	62,5	75,0	68,6	0,671
	si	37,5	25,0	31,3	
Trasplante	no	90,9	77,8	50,0	0,001
	si	9,1	22,2	50,0	
Hepatopatía	no	54,5	47,1	16,1	0,005
	si	45,5	52,9	83,9	
Ictericia colestásica precoz	no	57,1	56,3	23,3	0,017
	si	42,9	43,8	76,7	
Infección <i>candida albicans</i>	no	60,0	35,7	36,0	0,168
	si	40,0	64,3	64,0	
Evolución	AI	72,7	50,0	3,1	0,000
	FI (con y sin Tx)	27,3	50,0	96,9	
Supervivencia	fallecidos	12,1	22,2	50,0	0,002
	vivos	87,9	77,8	50,0	

3. TRASPLANTE

3.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Los pacientes que se trasplantan (n=24) tienen un peso medio al nacer mayor ($2.659,4 \pm 877,3$ gramos) que los que no se trasplantan ($2.227,3 \pm 582,5$ gramos) ($p=0,022$) (Tabla 58). Dentro del grupo de pacientes remitidos desde otros Centros para seguimiento en el H. La Paz, los pacientes de mayor edad recibirán con más probabilidad trasplante ($p=0,054$).

Nutrición

No existen diferencias entre pacientes trasplantados o no en cuanto a la edad a la que iniciaron la NP ($p=0,183$), ni en el tiempo total de administración de ésta ($p=0,593$).

Cirugía

No hubo diferencias en la edad a la que se realizó la cirugía de resección intestinal entre los dos grupos ($p=0,170$).

Evolución clínica

La realización de trasplante no influye en el tiempo total contabilizado de ingreso ($p=0,088$). Los pacientes trasplantados habían sido incluidos en lista de espera de trasplante a mayor edad ($44,7 \pm 69,9$ meses) que los que no se habían trasplantado al finalizar el estudio ($13,0 \pm 15,2$ meses) ($p=0,042$).

No se observan diferencias significativas en el tiempo que se tardó en conseguir la Adaptación Intestinal al comparar pacientes sometidos a trasplante ($32,4 \pm 30,6$ meses) respecto a niños con SIC que no precisan trasplante ($16,4 \pm 31,5$ meses) ($p=0,114$). La realización del trasplante no influye en la edad de éxitus ($p=0,157$), ni en el tiempo de supervivencia ($p=0,075$).

Tabla 58. Trasplante intestinal: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	TRASPLANTE		p valor
	NO (n=61)	SI (n=24)	
Peso al nacer (gr)	2.227,30 \pm 877,27	2.659,44 \pm 582,51	0,022
Edad al inicio de la NP (m)	12,41 \pm 34,71	31,06 \pm 63,06	0,183
Tiempo total con NP (m)	16,58 \pm 18,72	19,11 \pm 11,55	0,593
Edad en cirugía de SIC (m)	11,98 \pm 33,57	31,06 \pm 63,04	0,170
Edad remisión al H. Infantil La Paz (m)	12,53 \pm 18,69	53,20 \pm 82,28	0,054
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz (m)	7,71 \pm 10,92	13,70 \pm 25,85	0,288
Tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal (m)	16,37 \pm 31,46	32,43 \pm 30,59	0,114
Edad éxitus (m)	14,17 \pm 9,52	49,17 \pm 71,31	0,157
Edad actual de pacientes vivos (m)	84,73 \pm 67,55	85,55 \pm 67,58	0,968
Tiempo de seguimiento (m)	56,10 \pm 53,97	39,33 \pm 30,11	0,075
Tiempo total de ingreso (m)	10,42 \pm 7,93	14,02 \pm 9,36	0,088
Edad inclusión en lista de trasplante (m)	13,02 \pm 15,18	44,72 \pm 69,89	0,042

3.2. VARIABLES CUALITATIVAS

La edad gestacional del paciente no se asocia con la realización posterior de trasplante ($p=0,199$). Tampoco la etiología del SIC influye en que el enfermo sea sometido a trasplante intestinal ($p=0,155$) (Tabla 59).

Nutrición

Los pacientes que reciben NP domiciliaria tienen 9,8 veces más probabilidades de recibir trasplante que los no inician el programa de NPD (RR 9,83; CI 95% 3,17-30,54) ($p=0,000$) (Tabla 60). Un 79,2% de los pacientes trasplantados recibieron en algún periodo de su evolución NP en su domicilio.

Tipo de cirugía

La resección de yeyuno aumenta en 12,1 veces las probabilidades de que un paciente reciba un trasplante intestinal (RR 12,10; CI 95% 1,52-96,32).

Evolución clínica

Los sujetos que son derivados desde otras Instituciones tienen aumentadas en 4,2 las probabilidades de ser trasplantados respecto a los que proceden del H. Infantil La Paz. (RR 4,19; CI 95% 1,39-12,67) ($p=0,014$).

Estado pretrasplante

Se observa que la longitud del segmento intestinal ($p=1,000$) o la presencia de hepatopatía ($p=0,470$) no son determinantes en la hospitalización del paciente en el momento del trasplante.

En relación a la lista de espera de trasplante, no existe asociación significativa entre la longitud del segmento yeuno-ileal ($p=0,309$) o la presencia de disfunción hepática ($p=0,569$) y el fallecimiento del paciente mientras espera un donante adecuado.

Complicaciones postrasplante

Ninguna de las complicaciones aparecidas tras el trasplante [(retrasplante (n=3); rechazo celular agudo (n=9); síndrome linfoproliferativo (n=2)] se asocian de forma estadística con la etiología origen del SIC, la presencia de hepatopatía previa o la supervivencia del paciente tras el trasplante.

Tabla 59. Trasplante intestinal: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		TRASPLANTE		p valor
		NO (n=61)	SI (n=24)	
Sexo	varón	47,5	66,7	0,149
	mujer	52,5	33,3	
Prematuridad	no	42,3	60,0	0,199
	si	57,7	40,0	
Etiología	A. vasc-isquém.	52,5	58,3	0,155
	Mf. cong.	21,3	33,3	
	Otras	26,2	8,4	
NP domiciliaria	no	72,1	20,8	0,000
	si	27,9	79,2	
Cirugía de SIC	H. Infantil La Paz	52,5	20,8	0,014
	Hospital origen	47,5	79,2	
Juicio clínico	I. corto	49,2	12,5	0,001
	I. extremo	50,8	87,5	
Resección	I. D.	44,1	29,2	0,229
	I. D. y colon	55,9	70,8	
Resección duodeno	no	94,9	83,3	0,185
	si	5,1	16,7	
Resección yeyuno	no	34,5	4,2	0,004
	si	65,5	95,8	
Resección íleon	no	5,2	0,0	No válido
	si	94,8	100,0	
Conserva íleon residual	no	45,8	58,3	0,340
	si	54,2	41,7	
Resección colon	< 50%	58,3	66,7	0,755
	≥ 50%	41,7	33,3	
Válvula ileocecal	no	68,9	58,3	0,447
	si	31,1	41,7	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		TRASPLANTE		p valor
		NO (n=61)	SI (n=24)	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	66,1	70,8	0,797
	si	33,9	29,2	
Hepatopatía	no	48,3	13,0	0,005
	si	51,7	87,0	

Tabla 60. Realización de Trasplante: asociación estadística (Riesgo Relativo)

VARIABLE	RR *	IC (95%) [†]	
		Límite bajo	Límite alto
NP domiciliaria no / si	9,83	3,17	30,54
Cx yeyuno no / si	12,10	1,52	96,32
Cx La Paz / otro	4,19	1,39	12,67

* RR: Riesgo Relativo

† IC (95%): Intervalo de Confianza

4. COMPLICACIONES

4.1 HEPATOPATÍA

4.1.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

El análisis no muestra asociación significativa entre el peso al nacer y el desarrollo de enfermedad hepática en la evolución del paciente con SIC (p=0,607) (Tabla 61).

Nutrición

Tanto el inicio de la Nutrición Parenteral a edades precoces (p=0,059), como la administración de NP exclusiva durante más tiempo (p=0,046) se asocian con mayor incidencia de disfunción hepática. Además, la presencia de hepatopatía se relaciona con un menor aporte de calorías vía enteral vs. vía parenteral durante el primer (p=0,014) y segundo mes (p=0,000) tras la cirugía. No se objetivan diferencias entre los pacientes con enfermedad hepática o ausencia de ésta en cuanto al tiempo total con NP (p=0,829).

Cirugía

Los pacientes de la serie que desarrollan disfunción hepática fueron intervenidos a edades más precoces ($10,5 \pm 33,1$ meses), motivo por el que iniciaron el soporte parenteral a menor edad ($p=0,057$)

No se observan diferencias entre los grupos en relación a la edad al traslado al H. Infantil La Paz ($p=0,343$).

Evolución clínica

La presencia de hepatopatía no influye en la edad del paciente ($p=0,198$) ni en el tiempo con NP ($p=0,415$) cuando se incluyen en la lista de espera de trasplante.

Al comparar los dos grupos no aparecen diferencias en el tiempo transcurrido hasta que logran la Adaptación Intestinal ($p=0,927$). El tiempo de seguimiento de los pacientes sin hepatopatía fue mayor ($73,9 \pm 65,4$ meses) que el seguimiento medio de los enfermos con esta complicación ($38,2 \pm 36,7$ meses) ($p=0,003$). Los niños con daño hepático tienen ingresos más prolongados ($13,9 \pm 8,6$ meses) que los que no lo tienen ($7,8 \pm 6,7$ meses) ($p=0,001$).

Tabla 61. Hepatopatía en pacientes con SIC: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	HEPATOPATIA		p valor
	NO (n=31)	SI (n=50)	
Peso al nacer (gr)	2.444,09 ± 906,74	2.336,60 ± 772,10	0,607
Edad al inicio de la NP (m)	26,94 ± 56,81	10,66 ± 33,39	0,059
Tiempo con NP exclusiva (m)	0,71 ± 0,76	1,80 ± 3,05	0,046
Edad al inicio de NPD (m)	63,63 ± 87,58	28,33 ± 46,24	0,279
Tiempo con NPD (m)	26,62 ± 27,19	12,89 ± 9,06	0,204
Tiempo total con NP (m)	16,77 ± 22,71	17,81 ± 13,14	0,829
Calorías por NE 1ª sem tras cirugía (%)	6,61 ± 21,58	0,00 ± 0,00	0,147
Calorías por NE 2ª sem tras cirugía (%)	20,00 ± 39,90	2,94 ± 17,15	0,075
Calorías por NE 3ª sem tras cirugía (%)	42,55 ± 46,90	4,82 ± 18,10	0,006
Calorías por NE 4ª sem tras cirugía (%)	55,63 ± 44,01	8,79 ± 21,46	0,001
Calorías por NE 1ª mes tras cirugía (%)	30,79 ± 33,62	4,63 ± 14,65	0,014
Calorías por NE 2º mes tras cirugía (%)	74,61 ± 32,27	18,19 ± 31,91	0,000
Edad en cirugía de SIC (m)	26,74 ± 56,68	10,52 ± 33,15	0,057
Edad a la remisión al H. Infantil La Paz (m)	34,52 ± 57,64	19,46 ± 44,31	0,343
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz (m)	12,29 ± 15,61	6,02 ± 7,43	0,188
Tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal (m)	19,28 ± 37,49	18,50 ± 12,11	0,927
Edad actual de pacientes vivos (m)	100,66 ± 73,97	68,09 ± 54,99	0,059
Tiempo de seguimiento (m)	73,93 ± 65,38	38,17 ± 36,75	0,003
Tiempo total de ingreso (m)	7,83 ± 6,74	13,87 ± 8,58	0,001
Edad inclusión en lista trasplante (m)	53,91 ± 82,79	23,77 ± 44,14	0,198
Tiempo con NP a la inclusión en lista de trasplante (m)	17,17 ± 23,14	8,70 ± 7,71	0,415
Edad al trasplante (m)	98,75 ± 106,79	38,23 ± 52,27	0,116
Tiempo en lista de espera hasta el trasplante (m)	4,93 ± 6,08	10,59 ± 7,65	0,238
Tiempo desde 1ª cirugía hasta realizar trasplante (m)	25,80 ± 30,98	19,78 ± 12,67	0,770

4.1.2 VARIABLES CUALITATIVAS

La etiología que ocasionó el SIC ($p=0,300$) o la existencia de prematuridad ($p=0,328$) no influyen en el desarrollo de hepatopatía (Tabla 62).

Nutrición

En el análisis estadístico se identifican como factores de protección contra el desarrollo de hepatopatía la administración de fórmula hidrolizada en el postoperatorio inmediato (RR 0,14; CI 95% 0,04-0,51) ($p=0,003$), y el inicio precoz de la nutrición enteral en la segunda semana (RR 0,14; CI 95% 0,03-0,57) ($p=0,004$), o en la tercera semana tras cirugía (RR 0,12; CI 95% 0,04-0,39) ($p=0,000$) (Tabla 63).

Tipo de cirugía

La preservación de íleon residual tras la resección quirúrgica va a ser determinante en la evolución del paciente, ya que aparece como un factor de protección contra la aparición de hepatopatía (RR 0,22; CI 95% 0,08-0,60) ($p=0,003$).

Trasplante

La presencia de daño hepático aumenta 7,4 veces las probabilidades de entrar en lista de trasplante (RR 7,41; CI 95% 2,56-21,42) ($p=0,000$). Además, esta complicación eleva en 6,2 veces las posibilidades de sufrir trasplante, resultando que un 87% de los pacientes trasplantados tenían previamente hepatopatía (RR 6,22; CI 95% 1,66-23,25) ($p=0,005$). En la muestra analizada, un 40,0% de los pacientes con hepatopatía se trasplantan frente a un 9,7% de los que no tienen hepatopatía.

Evolución clínica

Al tratarse de entidades con un origen similar, la aparición de ictericia colestásica precoz va aumentar considerablemente las probabilidades de que ese paciente sea diagnosticado de hepatopatía (RR 71,43; CI 95% 13,73-371,56) ($p=0,000$).

Los enfermos con disfunción hepática sufren con más frecuencia infección por *candida albicans* (RR 3,71; CI 95% 1,27-10,77) (p=0,020).

El 78% de los pacientes con SIC y hepatopatía sufren Fracaso Intestinal permanente frente al 25,8% de los pacientes que no padecen hepatopatía (p=0,000).

Tabla 62. Hepatopatía en pacientes con SIC: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		HEPATOPATIA		p valor
		NO (n=31)	SI (n=50)	
Prematuridad	no	56,0	43,2	0,328
	si	44,0	56,8	
Etiología	A. vasc-isquém.	51,6	54,0	0,300
	Mf. cong.	19,4	30,0	
	Otras	29,0	16,0	
NP domiciliaria	no	67,7	50,0	0,166
	si	32,2	50,0	
Fórmula inicial de NE	F. elemental	36,8	80,6	0,003
	F. hidrolizada	63,2	19,4	
Inicio NE en 1ª sem tras cirugía	no	84,6	94,6	0,210
	si	15,4	5,4	
Inicio NE en 2ª sem tras cirugía	no	60,0	91,7	0,004
	si	40,0	8,3	
Inicio NE en 3ª sem tras cirugía	no	24,0	72,2	0,000
	si	76,0	27,8	
Cirugía de SIC	H. Infantil La Paz	48,4	38,0	0,367
	Hospital de origen	51,6	62,0	
Juicio clínico	I. corto	58,1	30,0	0,020
	I. extremo	41,9	70,0	
Resección	I. D.	53,3	34,0	0,105
	I. D. y colon	46,7	66,0	
Resección duodeno	no	93,3	90,0	0,706
	si	6,7	10,0	
Resección yeyuno	no	44,8	16,0	0,008
	si	55,2	84,0	
Resección íleon	no	3,4	3,4	No válido
	si	96,6	96,6	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		HEPATOPATIA		p valor
		NO (n=31)	SI (n=50)	
Conserva íleon residual	no	26,7	62,0	0,003
	si	73,3	38,0	
Resección colon	< 50%	66,7	57,6	0,751
	≥ 50%	33,3	42,4	
Válvula ileocecal	no	54,8	74,0	0,093
	si	45,2	26,0	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	67,9	66,0	1,000
	si	32,1	34,0	
En lista de trasplante	no	80,6	36,0	0,000
	si	19,4	64,0	
Fallece en lista de espera de trasplante	no	100,0	78,1	0,569
	si	0,0	21,9	
Trasplante	no	90,3	60,0	0,005
	si	9,7	40,0	
Ictericia colestásica precoz	no	92,6	14,9	0,000
	si	7,4	85,1	
Infección <i>candida albicans</i>	no	64,0	32,4	0,020
	si	36,0	67,6	
Evolución	AI	74,2	22,0	0,000
	FI (con y sin Tx)	25,8	78,0	
Supervivencia	fallecidos	0,0	42,0	0,000
	vivos	100,0	58,0	

Tabla 63. Hepatopatía y SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)

VARIABLE	RR *	IC (95%) [†]	
		Límite bajo	Límite alto
F. elemental/hidrolizado	0,14	0,04	0,51
Inicio NE 2ªsem post-Cx no/si	0,14	0,03	0,57
Inicio NE 3ªsem post-Cx no/si	0,12	0,04	0,39
Íleon residual no/si	0,22	0,08	0,60
Entra en lista de Tx no/si	7,41	2,56	21,42
Tx no/si	6,22	1,66	23,25
Ictericia colestasica precoz	71,43	13,73	371,56
Infección <i>candida</i> no/si	3,70	1,27	10,78

* RR: Riesgo Relativo

† IC (95%): Intervalo de Confianza

4.2 INFECCIONES

El análisis determina que los pacientes que sufren infección por *candida albicans* (1 o más episodios) han recibido Nutrición Parenteral durante más tiempo ($20,1 \pm 13,8$ meses) que los que no adquieren la infección ($9,3 \pm 11,2$ meses) ($p=0,020$). Existe asociación significativa entre el diagnóstico de esta infección en enfermos con SIC y el desarrollo de disfunción hepática ($p=0,020$), la situación de Fracaso Intestinal permanente ($p=0,020$) y la mayor mortalidad ($p=0,026$).

5. ADAPTACIÓN INTESTINAL

5.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

En el análisis estadístico se compara a los pacientes que consiguen la Adaptación Intestinal sin ser sometidos a T. Intestinal ($n=34$) con el grupo de enfermos en situación de Fracaso Intestinal permanente ($n=49$). Como se ha señalado el 38,8% (19/49) de los sujetos con FIP logran la autonomía digestiva tras la realización del trasplante. Este grupo de enfermos trasplantados no es incluido en el análisis de las siguientes variables: edad de inicio y tiempo con NP domiciliaria, tiempo total de administración de NP,

edad actual de pacientes vivos al finalizar el estudio, tiempo de seguimiento, tiempo total de ingreso y número de laparotomías.

No hubo diferencias en el peso al nacer ($p=0,627$) entre los dos grupos. Los pacientes con FIP precisaron menor grado de reanimación neonatal al nacer ($1,5 \pm 0,9$) que los pacientes que consiguen la AI ($2,3 \pm 1,5$) ($p=0,026$) (Tabla 64).

Nutrición

No existen diferencias en la evolución en función de la edad a la que se inicia la NP ($p=0,843$). El tiempo con NP exclusiva tras la cirugía fue menor en los pacientes que logran la autonomía digestiva ($0,7 \pm 0,6$ meses) que en los que padecen FIP ($1,9 \pm 3,2$ meses) ($p=0,032$). No hay diferencias en la edad de inicio de la NPD ($p=0,438$) o el tiempo con NPD entre las dos cohortes ($p=0,470$). El tiempo total con NP es mayor en los pacientes con FIP ($23,2 \pm 20,2$ meses) que en el grupo de niños que suspenden el soporte parenteral tras alcanzar la AI ($11,3 \pm 13,4$ meses) ($p=0,008$).

Los pacientes con autonomía digestiva recibieron más proporción de calorías vía enteral durante el primer ($27,2 \pm 32,8\%$) y segundo mes ($70,5 \pm 37,5\%$) tras la cirugía que los sujetos con FIP ($4,8 \pm 15,2\%$), ($15,7 \pm 27,1\%$) con valores de significación estadística de $p=0,005$ y $p=0,000$, respectivamente.

Cirugía

La edad del niño cuando se realiza la resección intestinal no influye en la evolución posterior ($p=0,804$). No hay diferencias significativas en el número de laparotomías entre los dos grupos ($p=0,682$).

La edad media del paciente cuando es remitido al H. Infantil La Paz ($p=0,100$) o el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta su traslado, no influyen en el pronóstico posterior ($p=0,847$).

Evolución clínica

No se encuentran diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la Adaptación Intestinal entre el grupo de pacientes que la consiguen sin TI ($16,4 \pm 31,5$ meses) y aquellos sometidos a trasplante ($32,4 \pm 30,6$ meses) ($p=0,114$).

Los enfermos con SIC que logran la autonomía digestiva tienen una edad media al finalizar el estudio mayor ($100,6 \pm 68,2$ meses) que los sujetos con FIP ($38,6 \pm 40,2$ meses) ($p=0,004$), siendo el tiempo de seguimiento de los pacientes con AI ($84,28 \pm 55,0$ meses) mayor que en los casos de FIP ($20,6 \pm 17,9$ meses) ($p=0,000$).

Tabla 64. Adaptación intestinal: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	ADAPTACIÓN INTESTINAL	FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	p valor
Peso al nacer (gr)	2318,35 \pm 906,70	2414,49 \pm 741,01	0,627
Reanimación neonatal	2,33 \pm 1,53	1,47 \pm 0,86	0,026
Edad al inicio de la NP (m)	16,89 \pm 42,44	18,98 \pm 48,05	0,843
Tiempo con NP exclusiva (m)	0,66 \pm 0,61	1,93 \pm 3,18	0,032
Tiempo con NP continua (m)	4,74 \pm 2,90	5,51 \pm 5,45	0,681
Edad al inicio de la NPD (m) *	50,49 \pm 85,62	17,31 \pm 23,59	0,438 *
Tiempo con NPD (m) *	11,66 \pm 5,73	19,41 \pm 20,43	0,470 *
Tiempo total con NP (m) *	11,32 \pm 13,39	23,19 \pm 20,17	0,008 *
Calorías por NE 1ª sem tras cirugía (%)	6,10 \pm 20,77	0,00 \pm 0,00	0,147
Calorías por NE 2ª sem tras cirugía (%)	17,50 \pm 37,81	3,22 \pm 17,96	0,098
Calorías por NE 3ª sem tras cirugía (%)	37,44 \pm 46,34	5,36 \pm 18,81	0,011
Calorías por NE 4ª sem tras cirugía (%)	50,78 \pm 44,22	8,55 \pm 21,54	0,001
Calorías por NE 1ª mes tras cirugía (%)	27,21 \pm 32,79	4,83 \pm 15,23	0,005
Calorías por NE 2ª mes tras cirugía (%)	70,552 \pm 37,46	15,75 \pm 27,13	0,000
Edad en cirugía de SIC (m)	16,30 \pm 41,21	18,80 \pm 47,55	0,804
Edad remisión al H. Infantil La Paz (m)	13,82 \pm 15,44	34,21 \pm 65,16	0,100
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz (m)	10,99 \pm 15,06	9,78 \pm 19,60	0,847
Edad de éxitus (m)	0,00	31,27 \pm 49,97	No válido
Edad actual en pacientes vivos (m)	100,58 \pm 68,18	38,63 \pm 40,20	0,004

* Para el cálculo de esta variable el grupo de enfermos con FIP excluye a pacientes con TI (n=33)

VARIABLES CUANTITATIVAS	ADAPTACIÓN INTESTINAL	FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	p valor
Tiempo de seguimiento (m) *	84,28 ± 55,02	20,56 ± 17,90	0,000 *
Tiempo total de ingreso (m) *	9,72 ± 8,53	12,83 ± 7,90	0,132 *
Tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal (m)	16,37 ± 31,46	32,44 ± 30,59 †	0,114
Número de laparotomías *	3,33 ± 1,49	3,50 ± 1,76	0,682 *

* Para el cálculo de esta variable el grupo de enfermos con FIP excluye a pacientes con TI (n=33)

† Incluye a pacientes trasplantados que consiguen la AI

5.2. VARIABLES CUALITATIVAS

La edad gestacional (p=0,813) o la etiología del SIC (p=0,232) no influyen en el logro de la Adaptación Intestinal (Tabla 67).

Nutrición

Los pacientes con FIP entran con más frecuencia en un programa de NP domiciliaria (RR 6,16; CI 95% 1,91-19,84) (p=0,002) (Tabla 68). En el análisis estadístico, se encuentran como factores asociados al logro de la autonomía digestiva la tolerancia de fórmula hidrolizada (RR 0,04; CI 95% 0,01-0,22) (p=0,000) y el inicio precoz de la nutrición enteral (3ª semana) (RR 0,13; CI 95% 0,04-0,34) (p=0,000).

Tipo de cirugía

Las posibilidades de sufrir FIP aumentan si se reseca duodeno (p=0,038) o yeyuno (p=0,000), no influyendo la resección del íleon (p=1,000). Se observa que el 93,6% de los pacientes con FIP tienen reseca el yeyuno frente al 45,5% de los enfermos que consiguen la AI. Cuando un paciente sufre la resección de yeyuno durante la intervención quirúrgica aumentan 17,6 veces las probabilidades de padecer una situación de FIP en su evolución (RR 17,6; CI 95% 4,54-68,26) (p=0,000). En cambio, la preservación de un segmento de íleon residual se asocia a mayor tasa de adaptación (RR 0,20; CI 95% 0,08-0,54) (p=0,001).

Los resultados obtenidos señalan que la resección de la válvula ileocecal no es un factor determinante en la evolución del paciente ($p=1,000$). Dentro del grupo de pacientes con VIC conservada, no existen diferencias en la evolución en función de la longitud del segmento yeyuno-ileal remanente ($p=0,142$) (Tabla 65). No obstante, entre los pacientes que precisan la resección de la válvula, se encuentran diferencias de forma que los pacientes con I. corto evolucionan con más frecuencia a la autonomía digestiva y los pacientes con I. extremo quedan en situación de FIP ($p=0,000$) (Tabla 66). La realización de ostomía comparada con la anastomosis primaria tras la cirugía no influye en el logro de la adaptación ($p=0,478$).

Tabla 65. Válvula ileocecal preservada y evolución del paciente con SIC

LONGITUD ID	VÁLVULA ILEOCECAL PRESERVADA		p valor
	AI (no trasplante)	FI (no trasplante)	
I. Corto	72,7%	40,0%	0,142
I. Extremo	27,3%	60,0%	

Tabla 66. Válvula ileocecal ausente y evolución del paciente con SIC

LONGITUD ID	VÁLVULA ILEOCECAL AUSENTE		p valor
	AI (no trasplante)	FI (no trasplante)	
I. Corto	69,6%	13,0%	0,000
I. Extremo	30,4%	87,0%	

Evolución clínica

El 69,4% de los pacientes con FIP proceden de otros Centros hospitalarios frente al 41,2% del grupo de enfermos que logran la Adaptación Intestinal. De este modo, cuando un niño es trasladado sus posibilidades de padecer FIP son 3,2 veces mayores

comparado con pacientes sometidos a la resección intestinal en el H. Infantil La Paz (RR 3,24; CI 95% 1,30-8,08) ($p=0,013$).

El análisis estadístico determina que si el paciente con SIC desarrolla hepatopatía tendrá 10,2 veces más posibilidades de evolucionar hacia el FIP que hacia la autonomía digestiva (RR 10,19; CI 95% 3,58-29,02) ($p=0,000$), mientras que en los casos con ictericia colestásica precoz la probabilidad de desarrollar FIP aumenta 4,7 veces (RR 4,68; CI 95% 1,72-12,72) ($p=0,004$).

Los pacientes con FIP tienen con más frecuencia infección por *candida albicans* (69,6%) que los que consiguen la AI (37,0%), de forma que el paciente con SIC que adquiere la infección tiene 3,9 veces más posibilidades de estar en situación de Fracaso Intestinal (RR 3,89; CI 95% 1,19-12,68) ($p=0,027$).

Todos los enfermos con SIC que consiguen la supresión de la NP sin necesidad de trasplante sobreviven, frente a sólo el 53,1% de los pacientes en Fracaso Intestinal. Esta tasa de supervivencia entre los enfermos en FI disminuye al 39,4% si se excluye del análisis a los individuos que reciben un Trasplante intestinal.

Tabla 67. Adaptación intestinal: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		ADAPTACIÓN INTESTINAL	FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	p valor
Sexo	varón	47,1	55,1	0,509
	mujer	52,9	44,9	
Prematuridad	no	46,7	50,0	0,813
	si	53,3	50,0	
Etiología	A. vasc-isquém.	52,9	53,1	0,232
	Mf. cong.	17,6	30,6	
	Otras	29,4	16,3	
NP domiciliaria	no	85,3	48,5	0,002
	si	14,7	51,5	
NP antes de los 3 meses de vida	no	25,0	22,9	1,000
	si	75,0	77,1	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		ADAPTACIÓN INTESTINAL	FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	p valor
Fórmula inicial de NE	F. elemental	33,3	92,3	0,000
	F. hidrolizada	66,7	7,7	
Inicio NE en 1ª sem tras cirugía	no	85,2	94,3	0,390
	si	14,8	5,7	
Inicio NE en 2ª sem tras cirugía	no	66,7	88,2	0,060
	si	33,3	11,8	
Inicio NE en 3ª sem tras cirugía	no	25,9	73,5	0,000
	si	74,1	26,5	
Cirugía de SIC	H. La Paz	58,8	30,6	0,013
	Hospital origen	41,2	69,4	
Juicio clínico	I. corto	70,6	18,4	0,000
	I. extremo	29,4	81,6	
Resección	I. D.	44,1	38,3	0,651
	I. D. y colon	55,9	61,7	
Resección duodeno	no	100,0	85,4	0,038
	si	0,0	14,6	
Resección yeyuno	no	54,5	6,4	0,000
	si	45,5	93,6	
Resección íleon	no	3,0	4,3	1,000
	si	97,0	95,7	
Conserva íleon residual	no	26,5	67,7	0,001
	si	73,5	32,3	
Resección colon	< 50%	55,0	65,5	0,555
	≥ 50%	45,0	34,5	
Válvula ileocecal	no	67,6	65,3	1,000
	si	32,4	34,7	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	71,9	63,8	0,478
	si	28,1	36,2	
Trasplante	no	100,0	51,0	No válido
	si	0,0	49,0	
Hepatopatía	no	67,6	17,0	0,000
	si	32,4	83,0	
Ictericia colestásica precoz	no	65,5	28,9	0,004
	si	34,5	71,1	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		ADAPTACIÓN INTESTINAL	FRACASO INTESTINAL PERMANENTE	p valor
Infección <i>candida albicans</i>	no	63,0	30,4	0,027
	si	37,0	69,6	
Supervivencia	fallecidos	0,0	46,9	No válido
	vivos	100,0	53,1	
Supervivencia	fallecidos	0,0	60,6 *	No válido
	vivos	100,0	39,4 *	

Para el cálculo de esta variable se excluye a pacientes sometidos a Trasplante (n=33)

Tabla 68. Adaptación Intestinal en pacientes con SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)

VARIABLE	RR *	IC (95%) [†]	
		Límite bajo	Límite alto
NP domiciliaria no/si [‡]	6,16	1,91	19,84
F, elemental/hidrolizado	0,04	0,01	0,22
Inicio NE 3ªsem post-Cx no/si	0,13	0,04	0,40
Cx yeyuno no/si	17,60	4,54	68,26
Íleon residual	0,20	0,08	0,54
Cx Paz/otro	3,24	1,30	8,08
Hepatopatía no/si	10,19	3,58	29,02
Ictericia colestásica precoz	4,68	1,72	12,72
Infección <i>Cándida</i> no/si [‡]	3,89	1,19	12,68

* RR: Riesgo Relativo

† IC (95%): Intervalo de Confianza

‡ Para el cálculo de esta variable se excluye a pacientes sometidos a Trasplante en el grupo de enfermos con FIP (n=33)

6. SUPERVIVENCIA

6.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

La tasa de mortalidad de los pacientes con SIC incluidos en el estudio fue de un 29,4%, resultando que de los 25 enfermos fallecidos al finalizar el análisis, un 44% (n=11) habían recibido un trasplante intestinal. En el momento del fallecimiento el 80% (20/25) padecían Fracaso Intestinal permanente y el 20% (5/25) habían alcanzado la autonomía digestiva, en todos los casos tras un trasplante.

Según el análisis estadístico, el peso del niño al nacer no influye en la supervivencia posterior ($p=0,228$) (Tabla 69).

Nutrición

Los pacientes con Síndrome de Intestino Corto que sobreviven iniciaron la NP a edades más tardías ($22,9 \pm 50,9$ meses) que los fallecidos ($5,4 \pm 23,6$ meses) ($p=0,039$). El tiempo con NP exclusiva ($p=0,081$) o el tiempo total de soporte parenteral ($p=0,808$) no muestran relación con la supervivencia del enfermo. Por el contrario, el inicio precoz de la NP en modo ciclado es un factor asociado a mayor supervivencia en el SIC ($p=0,049$).

Los pacientes que sobreviven recibieron mayor aporte de calorías vía enteral durante el primer mes ($18,6 \pm 29,2\%$) ($p=0,004$), así como en el segundo mes ($55,1 \pm 41,3\%$) ($p=0,000$) tras la cirugía.

Cirugía

Los pacientes fallecidos habían sido sometidos a la cirugía de resección intestinal a edades más precoces ($5,3 \pm 22,6$ meses) que los que continuaban vivos al finalizar el estudio ($22,4 \pm 50,0$ meses) ($p=0,033$).

Evolución clínica

No hubo diferencias entre las cohortes comparadas en cuanto a la edad media al traslado al H. Infantil La Paz ($p=0,459$) o el tiempo transcurrido desde la cirugía intestinal hasta el traslado ($p=0,708$).

El tiempo en lista de espera hasta el trasplante ($p=0,110$) o la edad del paciente cuando es sometido al trasplante ($p=0,394$) no influyó en el pronóstico.

Los pacientes fallecidos habían tardado más tiempo en conseguir la Adaptación Intestinal ($83,1 \pm 58,8$ meses) que los niños con SIC que sobreviven ($18,4 \pm 28,2$ meses) ($p=0,004$). El tiempo de seguimiento de los pacientes vivos fue mucho mayor ($62,5 \pm 51,0$ meses) que los que fallecen ($23,3 \pm 27,4$ meses) ($p=0,000$). No hubo diferencias significativas en el tiempo total de ingreso entre ambos grupos ($p=0,109$).

Tabla 69. Supervivencia del paciente con SIC: variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	PACIENTES VIVOS (n=60)	PACIENTES FALLECIDOS (n=25)	p valor
Peso al nacer (gr)	2.416,71 \pm 806,69	2.162,96 \pm 874,57	0,228
Edad al inicio de la NP (m)	22,89 \pm 50,87	5,44 \pm 23,64	0,039
Tiempo con NP exclusiva (m)	0,81 \pm 0,74	2,74 \pm 4,25	0,081
Tiempo con NP continua (m)	4,41 \pm 4,22	8,61 \pm 5,46	0,049
Tiempo total con NP (m)	17,50 \pm 19,05	16,37 \pm 10,58	0,808
Tiempo con NE continua (m)	4,41 \pm 4,22	8,61 \pm 5,46	0,049
Calorías por NE 1ª sem tras cirugía (%)	3,53 \pm 15,95	0,00 \pm 0,00	0,398
Calorías por NE 2ª sem tras cirugía (%)	12,68 \pm 33,03	0,00 \pm 0,00	0,018
Calorías por NE 3ª sem tras cirugía (%)	23,24 \pm 39,67	1,53 \pm 5,75	0,003
Calorías por NE 4ª sem tras cirugía (%)	35,35 \pm 41,95	2,89 \pm 10,82	0,000
Calorías por NE 1ª mes tras cirugía (%)	18,64 \pm 29,16	1,19 \pm 4,30	0,004
Calorías por NE 2ª mes tras cirugía (%)	55,13 \pm 41,27	5,51 \pm 16,52	0,000
Edad en cirugía de SIC (m)	22,39 \pm 50,05	5,31 \pm 22,65	0,033
Edad remisión al H. Infantil La Paz (m)	32,78 \pm 56,77	19,49 \pm 56,17	0,459
Tiempo desde cirugía hasta traslado H. La Paz (m)	9,37 \pm 12,53	11,58 \pm 27,00	0,708
Tiempo hasta conseguir la Adaptación Intestinal (m)	18,40 \pm 28,16	83,08 \pm 58,81	0,004
Tiempo de seguimiento (m)	62,53 \pm 51,05	23,26 \pm 27,43	0,000

VARIABLES CUANTITATIVAS	PACIENTES VIVOS (n=60)	PACIENTES FALLECIDOS (n=25)	p valor
Tiempo total de ingreso (m)	10,45 ± 8,21	13,79 ± 8,71	0,109
Edad inclusión en lista de trasplante (m)	42,69 ± 64,10	19,77 ± 46,96	0,234
Tiempo con NP a la inclusión en lista de trasplante (m)	12,10 ± 14,90	12,15 ± 18,95	0,993
Tiempo en lista de espera hasta el trasplante (m)	7,93 ± 4,13	15,73 ± 13,65	0,110
Edad al trasplante (m)	64,92 ± 73,64	38,89 ± 70,47	0,394
Tiempo desde 1ª cirugía hasta realizar trasplante (m)	20,05 ± 16,03	31,54 ± 34,98	0,289

6.2 VARIABLES CUALITATIVAS

La etiología de base que origina el SIC, ya sean alteraciones vasculo-isquémicas o malformaciones congénitas, no influye en la supervivencia del paciente ($p=0,143$) (Tabla 70).

Nutrición

El estudio determina que el paciente que tolera el inicio precoz de la nutrición enteral (3ª semana postcirugía) aumenta 5,6 veces sus posibilidades de supervivencia (RR 5,63; CI 95% 1,41-22,48) ($p=0,013$) (Tabla 71).

Tipo de cirugía

La resección de colon añadida a la del I.Delgado no influye en la supervivencia del paciente ($p=0,229$). Por el contrario, la longitud del segmento intestinal remanente resulta ser un factor determinante ya que el 16% de los pacientes fallecidos estaban diagnosticados de I. corto frente a un 84% que padecían un I. extremo ($p=0,007$). De este modo, el diagnóstico de I. corto aparece como un factor de protección para la supervivencia frente al I. extremo (RR 0,20; CI 95% 0,06-0,66).

Evolución clínica

Los pacientes que alcanzan la Adaptación Intestinal tras el trasplante intestinal tienen 30,3 veces aumentadas las probabilidades de sobrevivir comparado con los enfermos que siguen dependiendo del soporte parenteral tras el procedimiento (RR 30,33; CI 95% 2,64-348,92) ($p=0,002$).

El estado del paciente pretrasplante (domicilio vs. hospitalizado) no influye en la supervivencia tras el procedimiento ($p=0,611$). La realización del trasplante no influye en la tasa de supervivencia ($p=0,185$).

Se identifican como factores asociados a mayor mortalidad la presencia de disfunción hepática ($p=0,002$), de ictericia colestásica precoz ($p=0,010$) o infección por *candida albicans* ($p=0,026$).

Tabla 70. Supervivencia del paciente con SIC: variables cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		PACIENTES FALLECIDOS	PACIENTES VIVOS	p valor
Sexo	varón	64,0	48,3	0,236
	mujer	36,0	51,7	
Prematuridad	no	47,6	47,1	1,000
	si	52,4	52,9	
Etiología	A. vasc-isquém.	60,0	51,7	0,143
	Mf. cong.	32,0	21,7	
	Otras	8,0	26,7	
Inicio NE en 1ª sem tras cirugía	no	88,2	91,3	0,657
	si	11,8	8,7	
Inicio NE en 2ª sem tras cirugía	no	93,8	73,9	0,154
	si	6,3	26,1	
Inicio NE en 3ª sem tras cirugía	no	81,3	43,5	0,011
	si	18,8	56,5	
Cirugía de SIC	H. La Paz	40,0	45,0	0,811
	Hospital origen	60,0	55,0	
Juicio clínico	I. corto	16,0	48,3	0,007
	I. extremo	84,0	51,7	

VARIABLES CUALITATIVAS (%)		PACIENTES FALLECIDOS	PACIENTES VIVOS	p valor
Resección	I. D.	29,2	44,1	0,229
	I. D. y colon	70,8	55,9	
Resección duodeno	no	91,7	91,5	1,000
	si	8,3	8,5	
Resección yeyuno	no	12,5	31,0	0,100
	si	87,5	69,0	
Resección íleon	no	4,2	3,4	1,000
	si	95,8	96,6	
Conserva íleon residual	no	62,5	44,1	0,151
	si	37,5	55,9	
Resección colon	< 50%	62,5	60,0	1,000
	≥ 50%	37,5	40,0	
Válvula ileocecal	no	64,0	66,7	0,807
	si	36,0	33,3	
Anastomosis en cirugía de SIC	no	73,9	64,9	0,599
	si	26,1	35,1	
Trasplante	no	56,0	76,7	0,185
	si	44,0	23,3	
Estado pretrasplante	domicilio	37,5	53,8	0,611
	hospitalizado	62,5	46,2	
Adaptación Intestinal tras trasplante	no	50,0	0,0	0,002
	si	50,0	100,0	
Hepatopatía	no	0,0	51,7	0,002
	si	100,0	48,3	
Ictericia colestásica precoz	no	19,0	52,8	0,010
	si	81,0	57,2	
Infección <i>C. albicans</i>	no	22,2	54,3	0,026
	si	77,8	45,7	
Evolución	AI	0,0	56,7	0,000
	FI (con y sin Tx)	100,0	43,3	

Tabla 71. Supervivencia del paciente con SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)

VARIABLE	RR *	IC (95%) [†]	
		Límite bajo	Límite alto
Inicio NE 3 ^a sem post-Cx no/si	5,63	1,41	22,48
SIC corto/extremo	0,20	0,06	0,66
Ictericia colestásica precoz	0,21	0,06	0,71
Adaptación Intestinal tras trasplante	30,33	2,64	348,92
Infección Cándida no/si	0,24	0,07	0,84

* RR: Riesgo Relativo

† IC (95%): Intervalo de Confianza

Modalidad de trasplante

Se objetivan diferencias en el tiempo de supervivencia de los pacientes según el tipo de trasplante realizado ($p=0,044$) (Tabla 72).

Tabla 72. Modalidad de trasplante: supervivencia

TIPO DE TRASPLANTE	SUPERVIVENCIA (meses)	p valor
Hepato-intestinal	17,5 ± 16,5	0,044
Intestinal	13,6 ± 13,8	
Multivisceral	1,3 ± 1,6	

Al aplicar la técnica Post Hoc para la comparación individual entre las tres modalidades de trasplante no se objetivan diferencias entre el grupo de pacientes con T. intestinal o hepato-intestinal ($p=0,644$) (Tabla 73).

Tabla 73. Modalidad de trasplante: Post Hoc Test

TIPO DE TRASPLANTE	T. Hepato-intestinal	T. Multivisceral
T. Hepato-intestinal	-----	$p = 0,047$
T. Intestinal	$p = 0,644$	$p = 0,256$

C. ANALISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un Análisis de Regresión Logística incluyendo las siguientes variables:

- *Etiología* del Síndrome de Intestino Corto.
- Realización de *trasplante intestinal*.
- Desarrollo de *hepatopatía*.
- Consecución de la *Adaptación Intestinal*
- *Supervivencia* del enfermo.

Se incluyeron como variables explicativas aquellas de interés clínico con grado de significación estadística en el Análisis Univariante ($p < 0,05$) y tamaño muestral superior al 50%. Con algunas de estas variables además se realizó un Árbol de Regresión exploratorio para estudiar su asociación con ciertas variables cualitativas de interés.

1. ETIOLOGÍA DEL SIC

El Árbol de Regresión permite determinar que si el paciente tuvo un *peso medio al nacer* menor de 1.872 gramos, existe una probabilidad del 90,5% de que la etiología del SIC sea una *alteración vasculo-isquémica*.

2. TRASPLANTE INTESTINAL

Se analiza la relación entre la realización de *trasplante intestinal* y la *longitud de intestino residual*, obteniéndose que un paciente con I. muy corto (ID entre 15 y 38 cm) tiene 2,31 veces más posibilidades de ser trasplantado que un individuo con I. corto (ID >38 cm) (RR 2,31; IC 95% 0,29-18,07). Las probabilidades de trasplante aumentan 8,41 veces si se trata de un paciente con I. ultracorto (ID <15 cm) frente a un caso de I. corto (RR 8,41; IC 95% 1,52-46,54).

Se observa que un paciente que recibe NP domiciliaria tiene aumentadas en 7,78 las probabilidades de precisar trasplante respecto al sujeto que no necesita iniciar la NPD (RR 7,78; IC 95% 1,98-30,56) (Curva ROC, área bajo la curva 0,827; IC 95% 0,725-0,929).

3. HEPATOPATÍA

Se estudio la relación entre la variable dependiente hepatopatía y las variables: I. corto vs. I. extremo y AI vs. FIP mediante el análisis de Regresión Logística.

El análisis obtiene como resultados significativos que el paciente con Fracaso Intestinal permanente tiene 9,59 más posibilidades de sufrir hepatopatía que de no desarrollarla (RR 9,59; IC 95% 2,78-33,10) así como 7,92 más probabilidades de padecer ictericia colestásica precoz (RR 7,92; IC 95% 2,44-25,63)

4. ADAPTACIÓN INTESTINAL vs. FRACASO INTESTINAL

La *preservación de yeyuno* se asocia a un mejor pronóstico en el paciente con SIC, de forma que si el enfermo tiene preservado el yeyuno existe una probabilidad del 86% de que evolucione hacia la autonomía digestiva (Árbol de Regresión).

Para el Análisis Multivariante se toma como variable dependiente la *Adaptación Intestinal vs. Fracaso Intestinal permanente* (incluye a pacientes trasplantados) y se compara con las siguientes variables:

- Resección de yeyuno
- Preservación de íleon residual
- I. corto/ I. extremo
- Desarrollo de hepatopatía e ictericia colestásica precoz.

Se obtienen resultados significativos en dos de estas variables que muestran que el paciente con I. extremo ($ID \leq 38$ cm) es 9,19 veces más propenso a sufrir Fracaso Intestinal permanente que a lograr la situación de autonomía digestiva (RR 9,19; IC 95% 2,36-35,77).

Además se objetiva que la presencia de hepatopatía se asocia con el Fracaso Intestinal permanente 11,52 veces más que el no tener daño hepático (RR 11,52; IC 95% 2,81-47,17). El modelo es validado mediante curva ROC con valor de área bajo la curva 0,846 (IC 95% 0,758-0,935).

5. SUPERVIVENCIA vs. MORTALIDAD

Al incluir como variable dependiente la variable *supervivencia* se determina que las probabilidades de fallecer son 3,16 veces mayores en los pacientes con I. muy corto (ID entre 15 y 38 cm) comparados con los casos de I. corto (ID >38 cm) (RR 3,16; IC 95% 0,35-28,49).

En el caso de un paciente con I. ultracorto (ID <15 cm) las probabilidades de fallecer aumentan hasta 28,08 veces comparada con el I. corto (ID >38 cm) (RR 28,08; IC 95% 4,07-193,43).

Se observa que a mayor edad del paciente en el momento de inicio de la NP las posibilidades de fallecer son menores (RR 0,295; IC 95% 0,08-1,04) (Curva ROC, área bajo la curva 0,787: IC 95% 0,674-0,900).

D. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

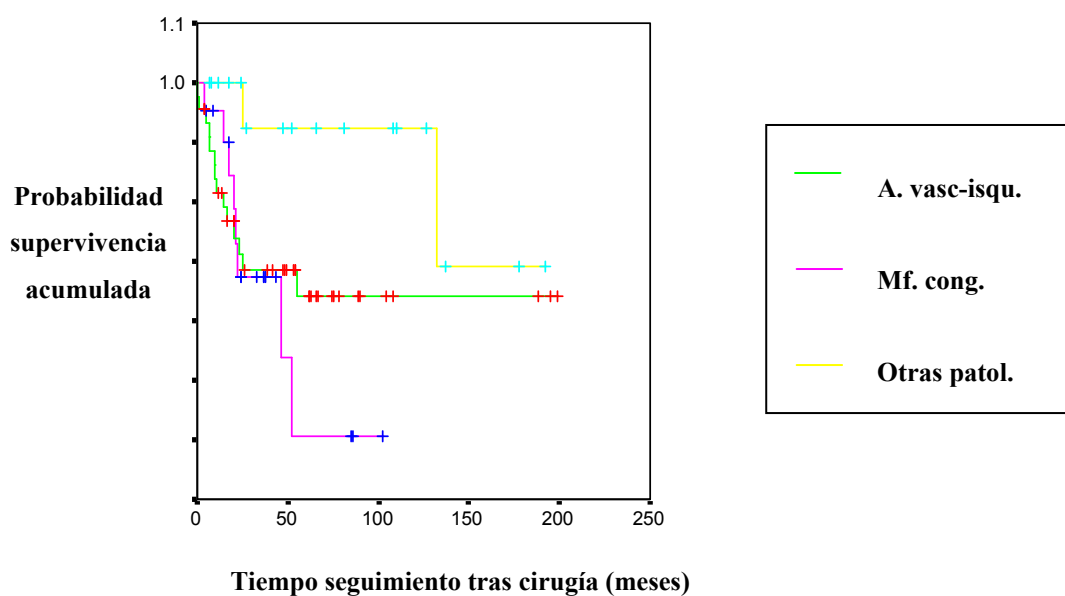
Se realiza el análisis de supervivencia de los pacientes con SIC a partir de la variable *tiempo de seguimiento* de los enfermos tras la cirugía de resección intestinal (curvas de Kaplan-Meier).

1. ETIOLOGÍA DEL SIC

La curva de supervivencia no muestra diferencias significativas en la supervivencia acumulada de los pacientes según la etiología que origina el SIC (test log rank 4,54; $p=0,103$) (Figura 9). Los pacientes con alteraciones vasculo-isquémicas tienen una tasa de supervivencia del 68,9%, algo superior que la de los enfermos con malformaciones congénitas (61,9%). Se observa que la mitad de los niños que padecen una alteración congénita han fallecido transcurridos 52,5 meses tras la cirugía.

El grupo de pacientes con SIC originado por otras patologías es el que muestra mayor tasa de supervivencia, un 88,9%.

Figura 9. Supervivencia de los pacientes con SIC según la etiología



VARIABLE	Supervivencia acumulada	Error estándar	IC (95%) [†]	
			Límite bajo	Límite alto
A. vasc-isqu.	133,8	14,31	105,79	161,88
Mf. cong.	60,02	10,52	39,39	80,64
Otras patolog	165,33	16,42	133,15	197,51

[†] IC (95%): Intervalo de Confianza

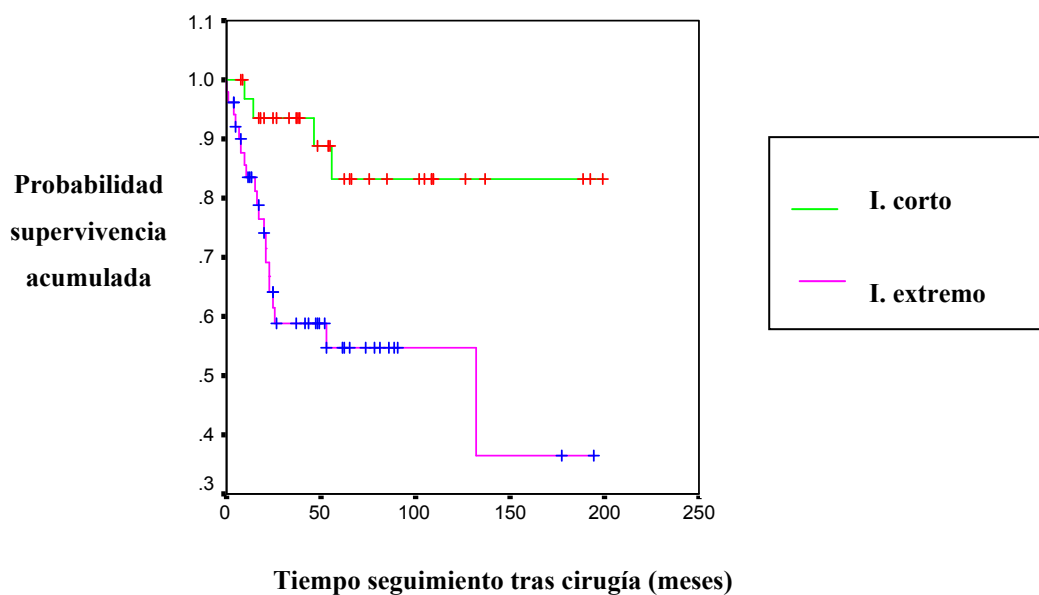
2. CIRUGÍA

La longitud del segmento residual tras la cirugía va a ser decisiva en el tiempo de supervivencia del paciente (test log rank 8,78; $p=0,003$) (Figura 10). La supervivencia acumulada en el grupo de pacientes con I. corto ($ID > 38$ cm) fue de $171,85 \pm 12,64$ meses (IC 95% 147,06-196,63) descendiendo en el caso del I. extremo ($ID \leq 38$ cm) a $103,14 \pm 15,49$ meses (IC 95% 72,78-133,49).

Los niños con I. corto tienen un 93,5% de probabilidades de seguir vivos transcurridos 14,3 meses tras la cirugía de SIC, frente a una probabilidad de supervivencia del 81,2% transcurridos 14,6 meses en el caso de pacientes con I. extremo.

Un 83,3% de los pacientes con I. corto siguen vivos transcurridos 4,6 años tras la cirugía, mientras que sólo el 54,6% de los casos de I. extremo sobreviven a los 4,4 años de seguimiento.

Figura 10. Supervivencia de los pacientes con SIC según el segmento intestinal residual



Al comparar los tres tipos de SIC en función del segmento residual se observa una tasa de supervivencia mucho menor en los pacientes con I. ultracorto (ID <15 cm), de sólo el 50%, transcurridos 1,90 años de la cirugía (Tabla 74).

Tabla 74. Tasa de supervivencia según la longitud de intestino residual

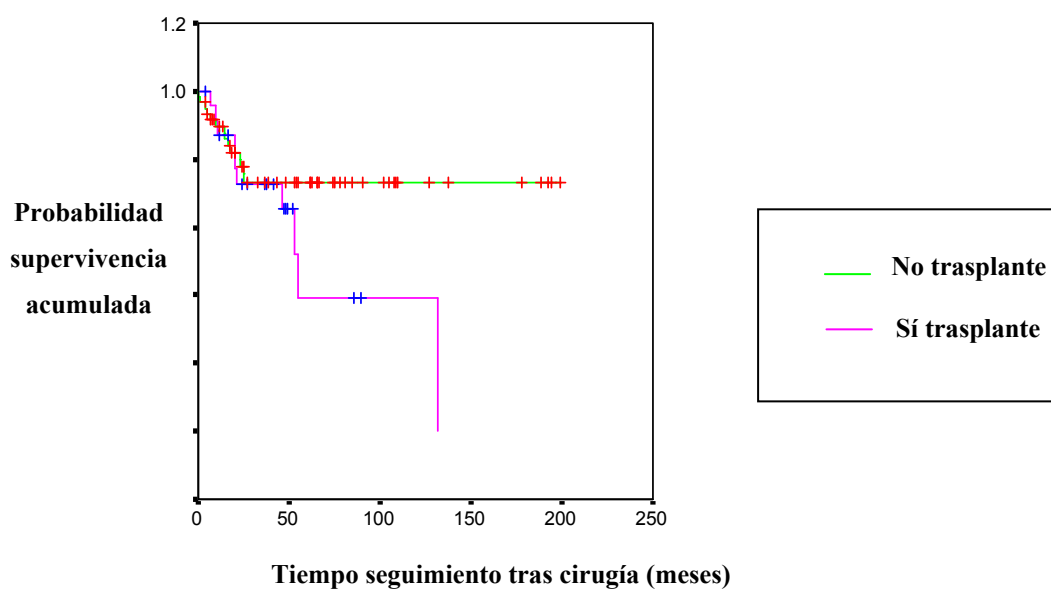
VARIABLE	TIEMPO DE SEGUIMIENTO (años)	TASA SUPERVIVENCIA (%)	p valor
I. corto	4,60	83,3	0,000
I. muy corto	4,37	84,0	
I. ultracorto	1,90	50,0	

3. TRASPLANTE

No hay diferencias significativas en el tiempo de seguimiento de los pacientes con SIC, sean sometidos o no a trasplante (test log rank 2,45; $p=0,117$) (Figura 11). No obstante, transcurridos unos dos años tras la cirugía (25,5 meses), los pacientes no trasplantados tienen un 73,3% de probabilidades de seguir vivos, frente a una tasa de

supervivencia del 54,5% de los enfermos trasplantados transcurridos 24 meses desde la resección intestinal.

Figura 11. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación al trasplante intestinal



VARIABLE	Supervivencia acumulada	Error estándar	IC (95%) [†]	
			Límite bajo	Límite alto
No trasplante	149,81	11,39	127,47	172,14
Sí trasplante	73,19	14,85	44,09	102,30

[†] IC (95%): Intervalo de Confianza

La tasa de supervivencia global transcurrido un mes tras el trasplante fue del 87,5%; del 71,4% a los seis meses y disminuye a un 62,5% y 54,5% transcurrido el primer y segundo año de la intervención respectivamente. La tasa de supervivencia en el T. de intestino aislado es mayor (83,3%) que en el T.hepato-intestinal (46,7%), modalidad en la que el tiempo de seguimiento postrasplante ha sido superior. La experiencia en el trasplante multivisceral es muy limitada (n=3) (Tabla 75).

Tabla 75. Tasa de supervivencia según la modalidad de trasplante

TIPO TRASPLANTE	NÚMERO TRASPLANTES	PACIENTES VIVOS	SUPERVIVENCIA (%)
T. hepato-intestinal	15	7	46,7
T. intestinal	6	5	83,3
T. multivisceral	3	1	33,3
TOTAL	24	13	

El análisis de supervivencia según la modalidad de trasplante que recibe el enfermo con SIC revela significación estadística (test log rank 8,09; $p=0,017$). No obstante, debido a que el número de casos es bajo, se trata de un resultado con poca fiabilidad (Figura 12) (Tabla 76).

Figura 12. Supervivencia de los pacientes con SIC según la modalidad de trasplante

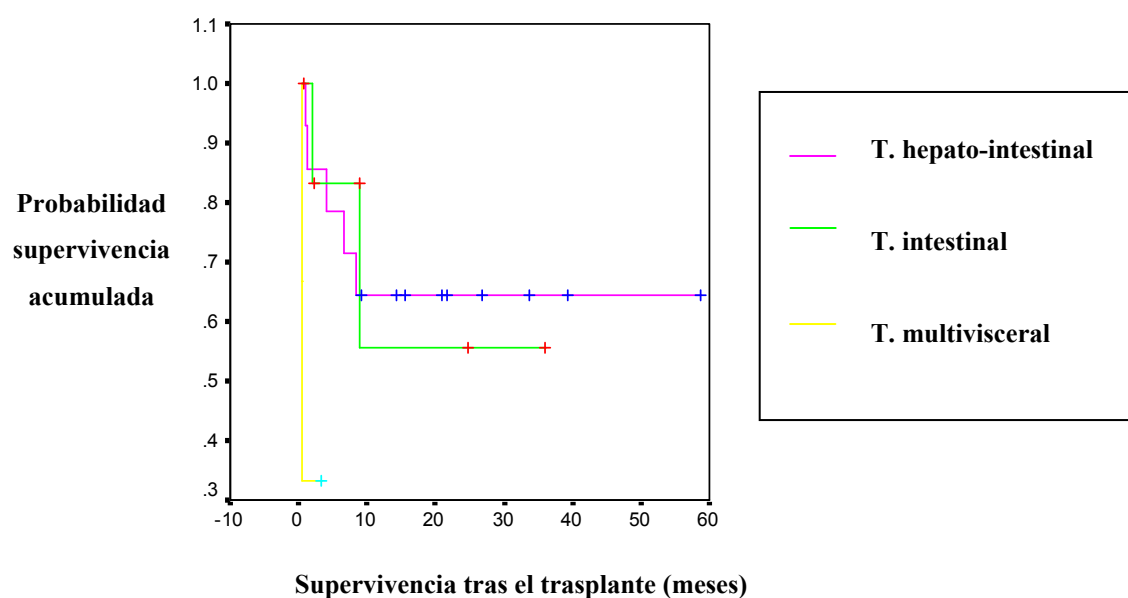


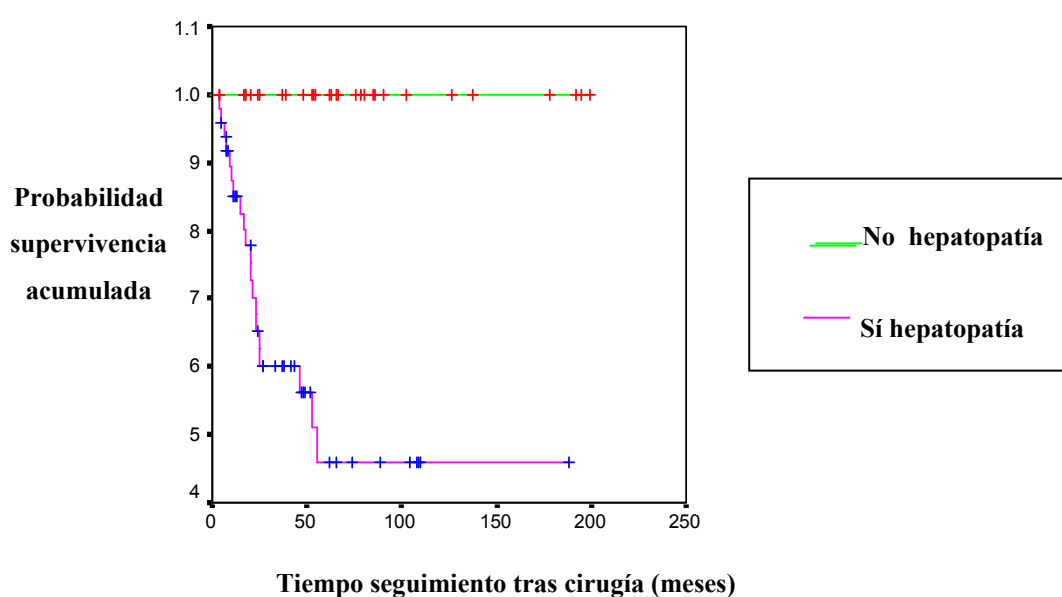
Tabla 76. Supervivencia según la modalidad de trasplante

TIPO TRASPLANTE	SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE			
	1 MES	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
T. hepato-intestinal	93,3% (14/15)	73,3% (11/15)	57,1% (8/14)	44,4% (4/9)
T. intestinal	100% (6/6)	100% (4/4)	100%(2/2)	100%(2/2)
T. multivisceral	33,3%(1/3)	0% (0/2)	---	---
<i>Sv global</i>	<i>87,5% (21/24)</i>	<i>71,4% (15/21)</i>	<i>62,5% (10/16)</i>	<i>54,5% (6/11)</i>

4. HEPATOPATÍA

Hay diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con SIC en función del desarrollo de hepatopatía (test log rank 17,74; $p=0,000$) (Figura 13). Al finalizar el estudio, todos los pacientes con función hepática normal han sobrevivido frente al 58% de los padecen disfunción hepática. Los enfermos con daño hepático tienen un 67,7% de probabilidades de seguir vivos transcurridos 22,6 meses tras la cirugía, mientras que la mitad ha fallecido a los 4,60 años de la resección intestinal.

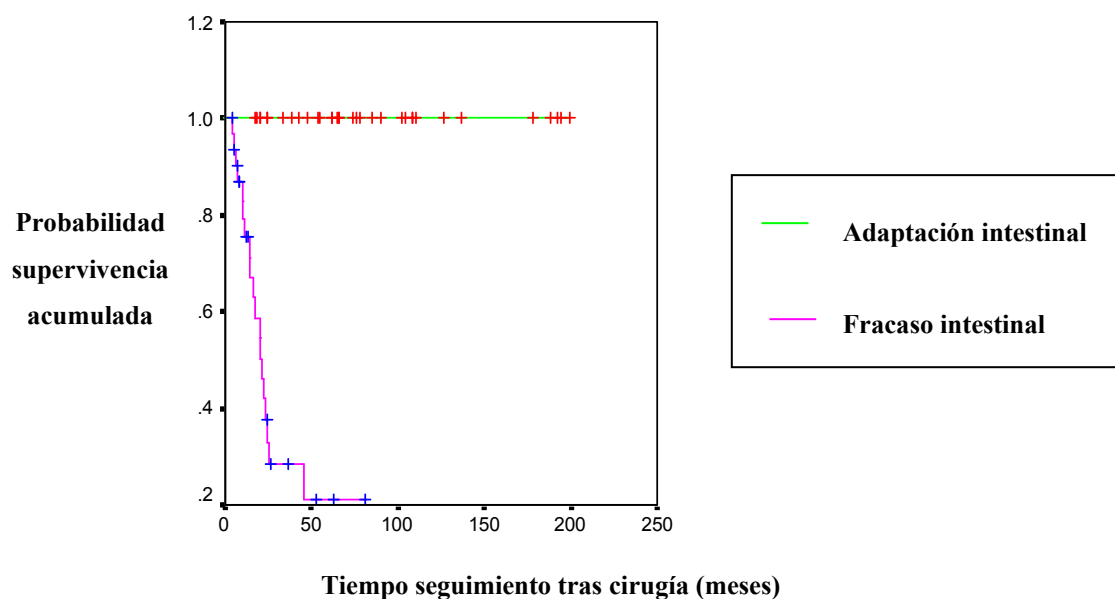
Figura 13. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación a la hepatopatía



5. ADAPTACIÓN INTESTINAL

Las probabilidades de supervivencia de los pacientes con SIC aumentan de forma significativa si logran alcanzar la Adaptación Intestinal (test log rank 17,74; $p=0,000$) (Figura 14). Todos los enfermos que logran la autonomía digestiva sin ser sometidos a T. intestinal están vivos al finalizar el estudio. Por el contrario, la mitad de los pacientes con FIP han fallecido transcurridos 20,8 meses tras la resección intestinal, disminuyendo al 33,0% la probabilidad de seguir vivos pasados 24,7 meses tras la cirugía.

Figura 14. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación a la Adaptación Intestinal



VI. DISCUSIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome de Intestino Corto constituye la principal causa de Fracaso Intestinal en el niño, precisando de un elevado número de recursos sanitarios y humanos para su tratamiento. No obstante, en la actualidad sólo se conocen cifras aproximadas acerca de la incidencia de esta entidad a nivel mundial ⁶¹.

En España, al igual que en el resto del mundo, la incidencia exacta del SIC en la infancia es desconocida. Para solventar esta carencia, sería de gran utilidad la creación de un Registro Nacional de Pacientes con SIC, que permitiría profundizar en el conocimiento de la enfermedad y mejorar la atención prestada a estos pacientes ^{8, 13}. En nuestro país, el seguimiento de estos niños se realiza en un número reducido de Hospitales, por lo que sería factible el mantenimiento del Registro mediante la colaboración de los Centros especializados en esta patología. La información recogida proporcionaría una estimación de la incidencia de la enfermedad en el ámbito nacional, y consecuentemente, la inversión económica necesaria para su manejo.

Diversas variables estudiadas en el presente trabajo, entre ellas el prolongado tiempo de ingreso hospitalario, cercano al año de estancia, confirman la cronicidad de esta enfermedad y predicen un consumo elevado de medios humanos y económicos. Por ello, la propuesta de agrupación de los pacientes en Hospitales con Unidades de Rehabilitación Intestinal parece acertada, pues mejoraría de forma considerable el pronóstico de estos niños y ahorraría costes ^{6, 77, 147}. En este sentido también ha resultado beneficiosa la reciente creación de Asociaciones de Padres con niños afectos de SIC, tanto por la ayuda prestada a los familiares tras el diagnóstico de la enfermedad, como por la presión que están realizando en los Organismos Sanitarios pertinentes para aumentar los fondos económicos destinados a esta patología.

En los últimos cinco años se ha producido un aumento en el número de casos de SIC tratados en el H. Infantil La Paz (10-12 casos nuevos/año) que coincide con los datos informados por otras Instituciones internacionales⁸⁸. Este incremento parece justificado por la mayor supervivencia de los pacientes tras la resección intestinal, así como por la derivación, cada vez con más frecuencia, de los enfermos con SIC a Centros con experiencia en su seguimiento. En la serie analizada, más de la mitad de los niños habían sido diagnosticados en otros Hospitales y con posterioridad trasladados al H. Infantil La Paz. Es de destacar la importancia de la derivación precoz de los enfermos, sobre todo en el caso del I. extremo, pues el tratamiento nutricional y quirúrgico individualizado mejora su pronóstico¹³³. En esta cohorte el tiempo medio transcurrido desde la primera intervención quirúrgica hasta el traslado del paciente fue de unos 10 meses, no pudiendo establecerse comparación con otras series por ausencia de este dato en la literatura publicada. Sin embargo, todos los autores coinciden en señalar de forma genérica que el momento idóneo del traslado del enfermo a un Hospital especializado debe hacerse valorando de forma global el estado del paciente y los procesos de morbilidad acontecidos¹⁴⁹.

Hasta fechas recientes, el H. Infantil La Paz era el único acreditado para la realización de trasplante intestinal en la edad pediátrica, y por lo tanto, Centro de referencia para la evaluación a nivel nacional de pacientes con SIC susceptibles de beneficiarse de esta terapia. La observación de que casi el 60% de los pacientes remitidos proceden de tres Comunidades Autónomas (Madrid, Andalucía y Castilla La Mancha), con escasa casuística de otras regiones, parece estar determinado por múltiples factores, entre ellos, la insuficiente difusión o aceptación, por el momento, de esta opción terapéutica entre los profesionales, o los buenos resultados de programas de NP domiciliaria en algunas Comunidades.

La diversidad de patologías que pueden ocasionar el SIC a diferentes edades y los múltiples factores que influyen en la longitud del intestino residual (técnica quirúrgica, complicaciones postcirugía) pueden explicar que no exista predominancia de sexo en los sujetos con SIC.

En relación a la edad gestacional, la alta tasa de prematuridad (edad gestacional ≤ 37 semanas) en la muestra estudiada (65%) va a condicionar el elevado porcentaje de casos de SIC diagnosticados en el periodo neonatal (63,5%). Corroborando este dato, en Canadá Wales y cols. comparan dos series de recién nacidos sometidos a laparotomía (niños con SIC vs. niños sanos) llegando a la conclusión de que el desarrollo del SIC se asocia de forma significativa con la existencia de prematuridad ¹³³.

El gran número de casos de SIC neonatal está en consonancia con la edad mediana de tan sólo 7,2 meses observada en el grupo de niños remitidos desde otros centros, cohorte que como se ha señalado supone el 56,5% de los pacientes de la serie.

En el presente estudio no aparece relación entre la existencia de prematuridad y la longitud del segmento intestinal residual o el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Aunque en líneas generales la existencia de prematuridad conlleva mayor morbilidad asociada, es posible que la rápida regeneración evidenciada en el intestino de niños prematuros influya en la similar evolución al comparar niños con SIC a término y prematuros ^{10, 89, 133}.

2. ETIOLOGÍA

Los resultados obtenidos muestran que la patología que origina el Síndrome de Intestino Corto es un factor poco influyente en el pronóstico del enfermo. No existe asociación entre la enfermedad de base y la longitud del intestino residual, de forma que la etiología del SIC no influye en el logro de la Adaptación Intestinal, la necesidad de trasplante intestinal, la aparición de hepatopatía, o en la supervivencia del enfermo. Este

resultado es interesante pues a priori cabría pensar que la diversidad de entidades que causan el SIC, ya sean de origen prenatal, neonatal o postnatal, podrían determinar la evolución posterior del enfermo.

En la serie recogida en este trabajo las patologías que con más frecuencia desencadenaron la situación de Intestino Corto fueron las *alteraciones vasculoisquémicas*, constituyendo la enterocolitis necrotizante la entidad más prevalente seguida del vólvulo intestinal, así como *malformaciones congénitas* en menor grado. El elevado número de casos de ECN está directamente relacionado con la alta tasa de prematuridad en la serie, ya que ésta variable constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la patología ⁴³⁷.

La estadística obtenida es similar a la recogida en el único metaanálisis internacional realizado sobre esta entidad por Koffeman y cols., difiriendo tan solo en una menor incidencia de casos de atresia intestinal en la presente muestra (Tabla 77) ⁶¹.

Tabla 77. Comparativa Etiología de SIC a nivel mundial vs presente estudio

SERIE	N	PAIS	ETIOLOGÍA DEL SIC (%)					
			ECN	Atresia yeyuno-ileal	Vólvulo intestinal	Gastros-quisis	Enf. Hirsch-prung	Otras patologías
KOFFEMAN (2003) ⁶¹	871	Mundial	27	23	23	14	4	8
H INFANTIL LA PAZ (1990-2006) *	85	España	27,1	11,9	23,5	12,9	4,7	19,9

* Presente estudio

Destaca que la mayoría de los niños que padecen malformaciones congénitas (76%) proceden de otros Centros hospitalarios con posterior traslado al H. Infantil La Paz. Esta derivación es originada por la baja incidencia de estas enfermedades, exclusivas del periodo neonatal, que precisan para su tratamiento de un equipo médico experimentado.

La edad de inicio de la Nutrición Parenteral en este grupo de pacientes es más precoz que en otras etiologías debido a que estos niños precisan de intervenciones quirúrgicas al nacimiento. No obstante, no existen diferencias en el tiempo total de administración de soporte parenteral respecto a los otros grupos etiológicos.

Los pacientes con otras patologías minoritarias como el íleo meconial, alteraciones de la motilidad o trastornos congénitos del epitelio intestinal toleran un mayor aporte de calorías vía enteral durante el periodo postoperatorio. El único factor anatómico identificado que podría influir en la mejor tolerancia oral es que la mayoría de estos enfermos (76%) tienen preservado un segmento de íleon residual, no existiendo diferencias en la preservación de la válvula ileocecal respecto a otras enfermedades.

Se observa que a los pacientes con malformaciones congénitas se les realiza con más frecuencia una anastomosis primaria en la cirugía de resección intestinal (60%), mientras que a los niños con alteraciones vasculo-isquémicas (81,2%) o alteraciones de la motilidad (62,5%) se les practica en su mayoría una ostomía. Esta actitud puede verse determinada por la mayor necesidad en los últimos grupos de valorar la viabilidad del intestino remanente en una cirugía de "segundo tiempo".

3. CIRUGÍA

Clásicamente se han señalado como factores esenciales en la evolución del paciente con Síndrome de Intestino Corto tanto la longitud del segmento yeyuno-ileal residual como las porciones de intestino preservadas. En la muestra analizada destaca como característica significativa la alta incidencia de pacientes diagnosticados de I. extremo (61%), con un segmento intestinal preservado inferior a 38 cm. de longitud. Esto se debe a que más de dos tercios de los pacientes remitidos son casos de I. extremo, siendo este el motivo por el que son trasladados para seguimiento.

Este trabajo confirma que los pacientes con I. extremo tienen peor pronóstico que los sujetos con I. corto, evolucionando con mayor frecuencia a una situación de Fracaso Intestinal permanente. La menor longitud de intestino residual se asocia a un aumento en la incidencia de hepatopatía y realización de trasplante, así como mayor tasa de mortalidad y menor tiempo de supervivencia. Aunque los enfermos con I. extremo presentan más morbilidad asociada, no existen diferencias en el tiempo total de ingreso entre ambos grupos, hecho determinado por el desarrollo de programas de NP domiciliaria.

También hay que subrayar que a pesar de la mayor proporción de pacientes con Fracaso Intestinal en la cohorte con I. extremo, no se objetivan diferencias en el tiempo total con NP respecto al grupo de pacientes con I. corto. Este resultado puede estar influido por la menor supervivencia de los primeros. No obstante, esta circunstancia discrepa con los resultados obtenidos por Andorsky y cols.⁷⁶ o Goulet y cols.¹⁰⁷ para los que la longitud de intestino es un factor independiente predictor de la duración de la NP; si bien estos trabajos difieren del presentado al incluir cohortes de niños con SIC originado de forma exclusiva en el periodo neonatal.

Tipo de cirugía

Un alto porcentaje de pacientes precisaron de sucesivas intervenciones quirúrgicas, contabilizándose una media de aproximadamente cuatro laparotomías por paciente. Como es previsible, la resección de una mayor longitud de intestino conlleva diferencias en el segmento preservado, de forma que los pacientes con I. extremo tienen resecado con más frecuencia las porciones de duodeno y yeyuno y no conservan ningún segmento de íleon residual comparados con los enfermos con I. corto. Estas características originan un síndrome de malabsorción más severo en el paciente con I. extremo⁴. En estos enfermos la mayor incidencia de resección adicional de una porción

de colon también debe influir en el peor pronóstico, ya que existen evidencias del beneficio de la preservación del colon por mejorar la absorción, enlentecer el tránsito intestinal y estimular la Adaptación Intestinal⁸⁷. No existieron diferencias significativas en relación a la preservación de la válvula ileocecal o realización de anastomosis primaria en ambos grupos.

Hepatopatía

Al igual que en otros trabajos publicados, se constata que los pacientes con I. extremo desarrollan disfunción hepática con más frecuencia (73%) que los enfermos con I. corto (45%)³⁴³. Entre los factores identificados que podrían favorecer el daño hepático están:

- La administración en el grupo de enfermos con I. extremo de *NP exclusiva tras la cirugía durante un periodo más prolongado*, con un inicio más tardío de la alimentación vía enteral.
- Un *menor aporte de calorías por vía enteral* en el postoperatorio.

Por el contrario, la *duración de la NP* no aparece como factor determinante en el hecho de que una mayor proporción de los sujetos con I. extremo padezcan hepatopatía, ya que como se ha expuesto previamente no se observan diferencias en el tiempo total con NP entre ambos grupos.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento del Síndrome de Intestino Corto es un proceso complejo que engloba medidas encaminadas a la Rehabilitación Intestinal, así como la realización de un trasplante intestinal en casos específicos. La experiencia notificada por diversas Instituciones ha puesto de manifiesto que la formación de equipos multidisciplinares especializados integrados en las Unidades de Rehabilitación Intestinal mejora los resultados en el tratamiento de esta patología^{6, 8, 15, 77, 147}. Sin embargo, por el momento

se carece de criterios consensuados para la derivación de los pacientes pediátricos con SIC a estos Centros especializados ²¹. En este sentido, las pautas definidas por López - Santamaría en el H. Infantil La Paz, detalladas con anterioridad, suponen un referente adecuado para los profesionales de nuestro país, motivo por el que sería beneficioso una mayor divulgación de las mismas ¹⁵¹.

4.1 SOPORTE NUTRICIONAL

En la cohorte analizada la gran mayoría de los enfermos precisaron de un soporte prolongado de Nutrición Parenteral, en torno a los 18 meses de media, en programas hospitalarios o domiciliarios. La nutrición enteral fue individualizada, ajustada a la edad y características del intestino remanente, optimizando así su eficacia.

La administración de Nutrición Parenteral durante largos periodos conlleva la aparición de complicaciones derivadas de esta modalidad de alimentación ⁴⁰³. Para disminuir en parte los procesos de morbilidad asociada a la NP, el desarrollo de programas de NP domiciliaria en los últimos años se ha consolidado como una terapia eficaz ^{81, 92}. Un elevado número de pacientes de la serie, alrededor del 40%, reciben NP domiciliaria con beneficios evidentes. Casi un 60% de los enfermos inician el programa de NP domiciliaria con una edad media inferior al año de vida, dato también en relación con el diagnóstico mayoritario de SIC en el periodo neonatal. En su evolución, aproximadamente la mitad de los niños logra suspender la NPD tras alcanzar la autonomía digestiva, proceso favorecido casi en el 80% de los casos por la realización de un trasplante intestinal (aislado o combinado).

Es significativo que dos tercios de los pacientes permanecen con NP domiciliaria por un periodo superior a seis meses, cifra que disminuye de forma considerable después, pues sólo un 23% la mantiene más de un año. La correcta administración de la NP en el domicilio durante tanto tiempo ha requerido de la creación de una compleja

infraestructura con alto grado de implicación tanto del personal médico como de familiares del enfermo.

4.2 TRASPLANTE INTESTINAL

En la última década el H. Infantil La Paz se ha consolidado como Centro de referencia nacional de pacientes con Síndrome de Intestino Corto que precisan valoración como candidatos a trasplante intestinal. Esta peculiaridad motiva que un alto porcentaje (72%) de los enfermos que entran en lista de espera de un TI hayan sido derivados de otros Centros para estimación de la idoneidad del procedimiento.

La etiología más frecuente del SIC en los niños sometidos a trasplante fue el vólvulo intestinal, origen de la resección en casi la tercera parte de los casos de la serie. A nivel mundial, la información recogida por el Registro Internacional de Trasplante Intestinal ³⁰¹ ha notificado que las causas más frecuentes de TI en la edad pediátrica son la gastrosquisis (21%) seguida de cerca por el vólvulo intestinal (17%).

La alta tasa de candidatos a trasplante entre los pacientes con SIC incluidos en la muestra, cifrada en la mitad de los casos, se debe a la elevada proporción de enfermos con I. extremo que reúne. Al ser el único Centro nacional que realiza trasplante intestinal en niños, es de suponer que prácticamente la totalidad de los enfermos pediátricos que padecen un I. extremo en España son valorados en este Hospital en al menos una ocasión.

Por ello, se considera relevante la estimación extraída de este estudio de que en torno al 65% de los enfermos con I. extremo serán incluidos como candidatos a T. Intestinal en su evolución. Este resultado puede ser de utilidad en la correcta planificación de los recursos necesarios para el tratamiento de esta patología.

Desde el año 1.997, el 30% de los pacientes con SIC incluidos en la serie han sido sometidos a trasplante, siendo en su gran mayoría enfermos con I. extremo (87,5%). Se

observa como dato alentador que un 60% de los pacientes con SIC en lista de espera son trasplantados, coincidiendo con grupos como el de Miami, con gran experiencia en trasplante intestinal, que notifica que un 68% de los pacientes que entran en lista de espera reciben el trasplante. Esta cifra tan optimista es más llamativa aún si se tiene en cuenta que en el presente trabajo la edad mediana de los pacientes cuando se incluyen en lista de espera, cifrada en un año, resulta un obstáculo por la dificultad que entraña encontrar un donante adecuado a edades tan tempranas.

Un dato más pesimista es observar el prolongado tiempo de espera hasta la realización del trasplante, con una media de 301 días (mediana 258 días). Si bien Centros como el de Miami, notifican una mediana de tiempo de espera de tan sólo 53 días ²⁹⁹, el registro UNOS recoge periodos de espera similares comprendidos entre 201 y 343 días hasta el trasplante intestinal ⁴³⁰. Para mejorar este resultado es prioritario insistir en campañas de concienciación social que logren aumentar la tasa de donaciones de órganos en la edad pediátrica, aunque cabe señalar que nuestro país ya es pionero en este aspecto. Además sería beneficioso la mayor difusión a nivel nacional de la técnica del trasplante como una opción terapéutica válida en ciertos niños con SIC. Por otra parte, hasta que este periodo de tiempo se acorte, debe enfatizarse la necesidad de derivación precoz de los enfermos con SIC susceptibles de ser candidatos a TI, con el objetivo de minimizar su deterioro global antes del procedimiento.

Modalidad de trasplante

Según el Registro Internacional de TI, el T. hepato-intestinal es la modalidad realizada con más frecuencia en la edad infantil seguida del T. intestinal aislado. Estos datos coinciden con los de la serie recogida en la que el trasplante combinado de hígado e intestino también es el procedimiento más empleado (Tabla 78) ³⁰¹. Además, las enfermedades primarias más frecuentes en los niños sometidos a trasplante son

similares, siendo el vólvulo intestinal, la enterocolitis necrotizante y la gastrosquisis las más prevalentes.

Tabla 78. Modalidad de Trasplante Intestinal pediátrico: RITI vs. H. Infantil La Paz

SERIE	INJERTOS (n)	PAIS	TIPO DE TRASPLANTE		
			THI	TIA	TMV
RITI ³⁰¹ (1985-2003)	606	Mundial	50%	37%	13%
H INFANTIL LA PAZ (1999-2006) [*]	26	España	61,5%	27%	11,5%

* Presente estudio (incluye dos re-trasplantes)

Factores determinantes en la realización del Trasplante intestinal

El análisis de los datos recogidos determina que la resección de una porción de yeyuno o el desarrollo de hepatopatía son factores de mal pronóstico en el Síndrome de Intestino Corto, ya que incrementan las probabilidades de que el enfermo sea sometido a un trasplante intestinal. Cuando la resección intestinal es realizada a edades precoces se incrementan las posibilidades de entrar en lista de espera de un trasplante; así pues, el 75% de los pacientes en lista habían sufrido la intervención quirúrgica en los primeros tres meses de vida. En lo referente a la edad del enfermo, la probabilidad de recibir un trasplante se eleva a mayor edad del niño a la inclusión en lista como candidato. Este hecho se debe a la mayor disponibilidad de donantes en la edad pediátrica y adolescencia comparados con el periodo neonatal.

Evolución clínica

Tras ser sometidos al trasplante, casi el 80% de los pacientes con SIC consiguen la Adaptación Intestinal con suspensión de la Nutrición Parenteral durante un periodo superior a un mes. La evolución de los enfermos que sobreviven más de tres meses tras

el procedimiento es muy favorable, con una tasa de Adaptación cercana al 95% de los casos. Además, el logro de la autonomía digestiva después del trasplante se asocia a mayor tasa de supervivencia, hecho que no se ve afectado por la presencia de hepatopatía previa.

Es interesante destacar que no se observan diferencias en el tiempo que se tarda en conseguir la AI entre los pacientes con SIC a los que se les realiza trasplante respecto a los que no lo precisan. La realización o no de un trasplante tampoco influye en el tiempo total de ingreso de los niños que padecen Síndrome de Intestino Corto.

En esta serie, todos los pacientes con SIC sometidos a un T intestinal aislado consiguen suspender la NP, frente al 80% de los enfermos con T. hepato-intestinales y un tercio de los que reciben un T. multivisceral. En un futuro el incremento de la casuística recogida permitirá corroborar estos resultados.

Complicaciones postrasplante

Las grandes series de T. Intestinal divulgadas notifican una menor tasa de rechazo celular agudo en el injerto hepato-intestinal (14-60%) comparada con los casos de T. intestinal aislado (28-77%)^{101, 320, 328}. La evolución en la muestra presentada fue similar, diagnosticándose menos episodios de rechazo en el primero (25%), comparada con una tasa de rechazo en el T. de intestino aislado muy superior (71%).

La incidencia de Síndrome linfoproliferativo o EICH, en torno al 8% en ambas entidades, es similar a la referida por otros Centros^{299, 330}, apareciendo en todos los casos en pacientes que habían recibido un injerto hepato-intestinal.

El análisis estadístico no encuentra asociación entre la aparición de complicaciones (rechazo celular agudo, Trastorno linfoproliferativo, retrasplante) y el diagnóstico de disfunción hepática previo al trasplante, o la supervivencia del enfermo tras el mismo.

5. HEPATOPATIA

La principal complicación de los pacientes con SIC incluidos en el estudio fue el desarrollo de enfermedad hepática, constituyendo ésta la primera indicación para la inclusión del enfermo en lista de espera de un trasplante. Aproximadamente un 60% de los enfermos con SIC sufren daño hepático, con aparición de ictericia colestásica precoz en la mayoría de ellos; estos resultados concuerdan con los señalados por otros autores^{79, 343}.

Se observa que la presencia de hepatopatía empeora el pronóstico del enfermo, pues su aparición se asocia con mayor tasa de mortalidad y tiempo más prolongado de ingreso, así como un incremento del número de episodios de infección por *candida albicans*.

Con el objetivo de reducir la elevada incidencia de disfunción hepática en pacientes con SIC se revela como hecho fundamental el descubrimiento de su etiopatogenia, postulada como multifactorial en diversos trabajos³⁴³. Este estudio identifica como **FACTORES ASOCIADOS** a la aparición de **HEPATOPATÍA** en el Síndrome de Intestino Corto los descritos a continuación:

- La *menor longitud de intestino residual*, de forma que las *resecciones intestinales extensas*, que conllevan el diagnóstico de I. extremo, tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción hepática. Este dato se corresponde con otras informaciones publicadas recientemente^{1, 364}.
- La *ausencia de un segmento de íleon residual* se asocia con una mayor incidencia de hepatopatía. La preservación de este segmento actúa como factor de protección contra la aparición del daño hepático, posiblemente porque favorece la continuidad de la circulación enterohepática^{349, 350}.
- Los pacientes sometidos a *cirugía de resección intestinal a edades precoces*, con *inicio temprano de la Nutrición Parenteral*, tienen incrementado el riesgo de desarrollar

hepatopatía en su evolución posterior. En relación con esta variable diversos autores han confirmado una elevada prevalencia de disfunción hepática en el SIC de origen neonatal^{130, 348}. Esto corrobora los resultados presentados, con una mayor tasa de hepatopatía en la cohorte de pacientes con SIC neonatal (71%), comparada con el SIC de inicio más tardío (47%).

- Coincidiendo con otros trabajos, el *inicio precoz de la Nutrición Enteral* tras la cirugía se consolida como un factor decisivo para prevenir el daño hepático^{188, 343}. También la *mayor* administración de calorías mediante la *vía enteral* es determinante, de modo que en el estudio la menor proporción de calorías vía enteral durante los dos primeros meses tras la cirugía se asocia con mayor desarrollo de hepatopatía.

- Se observa mayor incidencia de disfunción hepática en los pacientes que inician la alimentación con *fórmula elemental* comparada con la administración de una fórmula hidrolizada. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la fórmula hidrolizada es mejor tolerada por enfermos con preservación de segmentos intestinales mayores.

Por el contrario, **NO** se encuentra asociación entre las siguientes **VARIABLES** y el desarrollo de **HEPATOPATÍA** en enfermos con SIC:

- El *bajo peso del niño al nacer* o la existencia de *prematuridad*. En base a los resultados obtenidos no es posible determinar si estas variables pueden intervenir como factores de riesgo asociados a la duración de la *Nutrición Parenteral*, hipótesis propuesta por algunos investigadores^{347, 366}.

- El análisis no objetiva relación entre las diferentes *etiologías* que pueden ocasionar el Síndrome de Intestino Corto y la aparición de esta complicación. Cada patología podría favorecer el daño hepático por mecanismos diferentes. Así, en el caso de malformaciones congénitas o patologías con trastornos de la motilidad es posible que la

presencia de sobrecrecimiento bacteriano por fenómenos de suboclusión o dismotilidad pueda favorecer la lesión hepática.

- Aunque este estudio no encuentra asociación entre la aparición de hepatopatía y la *duración de la Nutrición Parenteral*, diversos autores sugieren que dada la alta incidencia de esta complicación, la administración prolongada de soporte parenteral que precisan estos pacientes debe influir de algún modo en su desarrollo ³⁴⁷.

- El *inicio precoz de la NP ciclada* aparece como un factor determinante en el aumento de la supervivencia, pero no se confirma que el inicio precoz del ciclado conlleve menor aparición de hepatopatía.

6. ADAPTACIÓN INTESTINAL

En la serie presentada, el 64% de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto consiguen la Adaptación Intestinal con suspensión del soporte nutricional vía parenteral. Se trata de una evolución global muy favorable considerando la alta proporción de niños con I. extremo que componen la muestra (61%). Esta elevada tasa de Adaptación, superior a la de otras series pediátricas como la publicada por Thompson y cols. en 1.995 (cifrada en un 51%), es reflejo de los avances logrados en el tratamiento de estos pacientes en la última década. Así, más recientemente tanto Colomb como Spencer y cols. describen tasas de AI del 65% y 63,8% en series de 141 y 80 niños con SIC respectivamente ^{88, 422}.

En aproximadamente el 40% de los casos fue posible prescindir de la Nutrición Parenteral mediante un tratamiento médico y nutricional adecuado a sus necesidades, mientras que en un porcentaje algo menor, los enfermos logran la autonomía digestiva después de recibir un trasplante intestinal aislado o combinado. Lamentablemente, un tercio de los pacientes están en situación de Fracaso Intestinal permanente al finalizar el estudio, a la espera de un trasplante como la mejor opción terapéutica para su futuro.

En consonancia con la mejor evolución, el tiempo de seguimiento de los pacientes que consiguen la Adaptación es casi el triple que en los niños en Fracaso Intestinal.

Por otra parte, el tiempo total de administración de NP resulta ser mayor en los pacientes con FI, grupo que inicia programas de NP domiciliaria con más frecuencia.

El tiempo que transcurre desde la cirugía de resección intestinal hasta lograr la autonomía digestiva no se ve influido por la longitud del intestino residual, la realización de trasplante o el desarrollo de hepatopatía. Dos tercios de los pacientes alcanzan la AI transcurridos menos de un año desde la cirugía que origina el SIC, mientras que pasados más de tres años, menos del 10% logra suspender el soporte parenteral. Los datos publicados en la literatura también confirman que la dependencia prolongada de la NP, con rangos variables de entre 2 y 5 años según los autores, predicen con una alta sensibilidad la irreversibilidad del Fracaso Intestinal ^{13, 19, 27, 107}. Por el contrario, en el grupo de pacientes que alcanzan la autonomía digestiva tras la realización de un T. intestinal se observa que sólo un 10% lo hacen en el primer año tras la resección, precisando más de tres años la cuarta parte de los enfermos. Esto se debe a que el tiempo medio que transcurre desde la cirugía de resección hasta la realización del trasplante es actualmente superior a los dos años.

En la muestra estudiada, los pacientes derivados de otros Centros hospitalarios tienen mayor incidencia de Fracaso Intestinal permanente que los enfermos intervenidos en el H. Infantil La Paz. Esta característica es originada por el motivo del traslado, que suele ser la mala evolución del paciente, solicitando valoración de la idoneidad para un T. intestinal. En función de los resultados obtenidos, la edad media del paciente cuando es remitido o el tiempo transcurrido desde la primera resección quirúrgica hasta el momento del traslado no influyen en la evolución posterior del enfermo con SIC.

6.1 FACTORES ASOCIADOS A LA ADAPTACIÓN INTESTINAL EN EL SIC

En los últimos años se han producido importantes descubrimientos sobre el proceso de Adaptación Intestinal que se desarrolla tras una resección intestinal. No obstante, quedan por precisar aún los factores de diversa índole que deben favorecer los mecanismos moleculares y celulares que engloba. El conocimiento de estos agentes permitiría intervenir de forma favorable en la evolución de los enfermos con SIC.

En este sentido, este trabajo identifica como **FACTORES ASOCIADOS** a la consecución de la **ADAPTACIÓN INTESTINAL** en pacientes con Síndrome de Intestino Corto los enumerados en la siguiente tabla (Tabla 79).

Tabla 79. Factores asociados a la Adaptación Intestinal en pacientes con SIC

FACTORES ASOCIADOS A LA ADAPTACIÓN INTESTINAL	
F. QUIRÚRGICOS	Mayor longitud de intestino residual Preservación de duodeno, yeyuno e íleon residual
F. NUTRICIONALES	Menor tiempo con NP exclusiva tras cirugía Mayor proporción de calorías vía enteral tras la cirugía (2 meses) Inicio precoz de la NE (3ª semana) Tolerancia de fórmula hidrolizada
COMORBILIDAD	Ausencia de hepatopatía o ictericia colestásica precoz Ausencia de infección por <i>C. albicans</i>

En concordancia con estudios previos, los resultados obtenidos muestran como factores determinantes asociados a un mejor pronóstico tanto la *mayor longitud del segmento intestinal residual*, como la *preservación del yeyuno* o de un *segmento de íleon* ^{5, 8, 14, 20, 38}. El efecto beneficioso de preservar una porción de íleon ha sido confirmado por trabajos experimentales, que señalan la capacidad de hiperplasia del

íleon residual, con un enlentecimiento del tiempo de tránsito en esta zona que mejora la absorción intestinal. Los pacientes con un segmento intestinal menor de 38 cm. tienen nueve veces más posibilidades de evolucionar hacia el Fracaso Intestinal permanente que hacia la Adaptación Intestinal, resultado en consonancia con el hecho de que casi el 75% de los enfermos con I. extremo y VIC resecada sufren Fracaso Intestinal permanente.

Corroborando publicaciones previas, la administración de *Nutrición Enteral de forma precoz* aparece como un factor esencial en el proceso de Adaptación Intestinal ^{5, 81, 107, 158}. En cuanto al tipo de dieta, la tolerancia de *fórmulas hidrolizadas* se asocia a un mejor pronóstico, observándose una mayor proporción de pacientes que evolucionan hacia la autonomía digestiva en el grupo al que se le administra fórmula hidrolizada frente al que requiere fórmulas elementales.

Entre las variables que asocian peor pronóstico evolutivo en el paciente con SIC están el desarrollo de hepatopatía o ictericia colestásica precoz, incrementando su aparición de forma significativa las posibilidades de evolucionar hacia el Fracaso Intestinal.

6.2 OTROS FACTORES ANALIZADOS

El análisis realizado no encuentra diferencias en la evolución del paciente con SIC hacia la Adaptación Intestinal o a una situación de Fracaso Intestinal en función de las siguientes variables:

- *El peso al nacimiento* del enfermo o *la edad gestacional inferior a 37 semanas*.
- *Enfermedad de base* que origina la resección intestinal: la influencia en el proceso de adaptación de las diferentes etiologías que ocasionan el SIC no es bien conocida en la actualidad ^{97, 117, 245}.

- *Edad* a la que se realiza la *primera resección quirúrgica* o el número de *laparotomías* realizadas. La relación entre la edad del paciente y el potencial de AI no ha sido aclarada^{97, 245}. Diversos trabajos confirman que la adaptación se produce tanto en la edad infantil como en la adulta, sin advertir diferencias en el proceso de adaptación entre los diferentes grupos de edad²⁰.
- La preservación de la *válvula ileocecal*. En la actualidad existen datos discordantes sobre el potencial beneficio de la preservación de la VIC²⁵: algunos estudios encuentran mayor tasa de AI entre pacientes con SIC y VIC presente^{5, 320, 422} mientras que otros no confirman tal asociación^{4, 76}.
- La realización de *ostomía* en la cirugía o la resección de un segmento de *colon*: a diferencia de lo sugerido por algunos autores, en la presente serie estas variables no se asocian a un peor pronóstico^{8, 20, 107, 425}.
- La *edad de inicio de la Nutrición Parenteral*: la administración de soporte parenteral desde edades tempranas no determina una mayor tasa de Fracaso Intestinal comparada con el inicio más tardío.

7. SUPERVIVENCIA

La tasa de supervivencia de los pacientes con SIC incluidos en la serie es de un 71%, cifra ligeramente inferior a la recogida en la literatura, pero justificable porque casi dos tercios de los enfermos padecen un I. extremo. Los trabajos publicados registran cifras superiores en muestras heterogéneas como la recogida por Thompson y cols., con una supervivencia del 87% en una serie de 112 pacientes con SIC, intervenidos casi en su totalidad en el primer año de vida⁵. Posteriormente Colomb y cols. notifican una tasa de supervivencia global del 93% en 141 niños con SIC seguidos un periodo de 20 años, si bien la longitud media del intestino residual era muy óptima (53 ± 3 cm.)⁸⁸. No obstante, también puede observarse como Spencer y cols obtienen

una supervivencia similar a la objetivada, del 72,5%, en una muestra de 80 niños con SIC con edades comprendidas entre los 0 y 18 años de vida ⁴²².

La tasa anual de supervivencia tras la cirugía de resección intestinal se mantiene en valores superiores al 70% durante el periodo de 16 años que comprende el estudio. Esta tasa mantenida, similar a la de otras series ⁴²², se debe a que los pacientes que sobrevivían al inicio del estudio tenían una mayor longitud de intestino residual y por lo tanto mejor pronóstico, mientras que los últimos pacientes diagnosticados, aunque padezcan con más frecuencia un I. extremo, tienen disponible un mayor arsenal terapéutico.

Mortalidad

La principal causa de muerte fue el deterioro global del enfermo hasta sufrir una situación de fracaso multiorgánico, siendo un motivo menos frecuente los procesos infecciosos, como la sepsis por adenovirus descrita en pacientes con SIC. Todos los pacientes fallecidos tenían disfunción hepática, factor decisivo en la mala evolución de estos enfermos ^{1, 3, 79, 145}. Es representativo que casi un 90% de los enfermos fallecidos eran SIC de origen neonatal, con una tasa de mortalidad del 41% en este grupo. La edad media de los niños fallecidos fue en torno a los dos años y medio, cifra en relación con la alta tasa de SIC de inicio neonatal en la muestra.

Factores asociados a mayor supervivencia en el SIC

El análisis de los resultados obtenidos en este trabajo permite establecer diversos **FACTORES** que aparecen asociados a una **MAYOR SUPERVIVENCIA** en los pacientes con SIC (Tabla 80).

Tabla 80. Factores asociados a mayor supervivencia en pacientes con SIC

FACTORES FAVORECEDORES DE LA SUPERVIVENCIA	
F. EPIDEMIOLÓGICOS	Mayor edad en la cirugía de resección
F. QUIRÚRGICOS	Mayor longitud de intestino residual Ciclado precoz de la NP Mayor edad en el inicio de la NP
F. NUTRICIONALES	Mayor proporción de calorías vía enteral tras la cirugía (2 meses) Inicio precoz de la NE (3ª semana)
F. EVOLUTIVOS	Menor tiempo en conseguir la AI Logro de la AI con o sin T. intestinal
COMORBILIDAD	Ausencia de hepatopatía Ausencia de infección por <i>C. albicans</i>

Se observa un incremento en la tasa de supervivencia a *mayor edad del paciente* en la resección intestinal, probablemente porque toleran mejor la intervención quirúrgica. De esta forma, cuanto mayor es el niño al inicio de la Nutrición Parenteral, las posibilidades de supervivencia aumentan, resultado similar al presentado por Colomb y cols.⁸⁸.

Como se ha notificado en otras series, la longitud de intestino residual aparece como un factor fundamental en la supervivencia del enfermo con SIC²⁵. Así pues, el paciente con un segmento yeyuno-ileal residual menor de 15 cm. tiene aumentadas en veintiocho veces las posibilidades de fallecer respecto a un enfermo con un segmento intestinal mayor de 38 cm. Coincidiendo con otras cohortes, la preservación de la válvula ileocecal no determina una mayor supervivencia⁴²².

También el *logro de la Adaptación Intestinal* está en estrecha relación con la supervivencia del individuo: todos los pacientes que consiguen la autonomía digestiva

(sin trasplante) sobreviven, mientras que sólo la mitad de los enfermos en situación de Fracaso Intestinal están vivos al finalizar el estudio. Los niños sometidos a trasplante que alcanzan la autonomía digestiva aumentan de forma considerable sus posibilidades de supervivencia comparados con los que siguen dependiendo de la NP tras realizar el trasplante.

Otros factores asociados a mayor supervivencia en pacientes con SIC son la ausencia de hepatopatía o ictericia colestásica precoz, así como un menor número de episodios de infección por *candida albicans*. Se ha informado de tasas de mortalidad del 100% en pacientes con SIC y hepatopatía terminal a los que no se les realizó trasplante²⁰. En esta serie, fallecen el 42% de los que desarrollan disfunción hepática frente a ningún éxito en el grupo de pacientes con SIC sin daño hepático.

Mortalidad pretrasplante

La tasa de mortalidad en lista de espera de trasplante fue de un 20%, similar a los grupos internacionales con mayor casuística de T. Intestinal^{20, 299}. En todos los pacientes fallecidos la resección se había producido en el periodo neonatal con desarrollo de ictericia colestásica precoz en el 100%. Esta evolución constituye un argumento de peso para insistir de nuevo en la derivación precoz de los niños con SIC neonatal para valoración de la necesidad de un TI, ya que con esta medida parece posible disminuir la tasa de mortalidad pretrasplante⁴³⁰.

La aparición de disfunción hepática va a determinar que un porcentaje no desdeñable de pacientes en lista de espera de un T. intestinal aislado (30%) se conviertan en candidatos a trasplante combinado de intestino e hígado. Este dato es similar al publicado en el informe UNOS (año 2.005) que recoge que un 32% de los candidatos a TI no trasplantados desarrollarán hepatopatía y precisarán un THI^{300, 430}.

Coincidiendo con otras series, los niños fallecidos permanecieron durante un tiempo prolongado en lista de espera, cercano al año, sin posibilidad de recibir un trasplante ¹¹⁷. No se encontró asociación entre la longitud del segmento intestinal residual o la presencia de hepatopatía y el fallecimiento del paciente mientras se encontraba en lista de espera.

Supervivencia tras el trasplante

A pesar de la experiencia acumulada, el T. Intestinal es aún un procedimiento con una tasa de mortalidad elevada. En esta serie, la tasa de supervivencia global transcurridos seis meses tras el trasplante fue del 71,4% y disminuye a un 62,5% y 54,5% transcurrido el primer y segundo año de la intervención respectivamente. La casuística por el momento es limitada, pero al comparar con los datos publicados por el Registro Internacional de Trasplante Intestinal (1.998-2.003) ³⁰¹ coincide en la mayor tasa de supervivencia en los pacientes sometidos a T. intestinal aislado comparados con el T. hepato-intestinal (Tabla 81). Los mejores resultados del T. intestinal aislado han sido atribuidos a que se trata de una técnica más sencilla realizada en enfermos menos deteriorados. Sin embargo, este es un tema en actual controversia debido a que el último informe del RITI, correspondiente al periodo comprendido entre el año 2.003 y 2.005 y presentado en el IX Simposio Internacional de Trasplante de Intestino ha ratificado una mayor supervivencia del injerto a largo plazo cuando se incluye el hígado ¹⁰¹. En este extracto destaca el aumento de supervivencia en ese periodo tanto del injerto como de los pacientes sometidos a TI, superior al 80%, transcurrido un año del trasplante.

Tabla 81. Supervivencia tras el Trasplante intestinal en pacientes con SIC

SERIE	SUPERVIVENCIA PACIENTE (1AÑO)			
	TI	THI	TM	GLOBAL
RITI ²⁹⁶ (1998-2003)	77 %	60 %	66 %	---
H INFANTIL LA PAZ (1999-2006)	100%	57,1%	---	62,5%

La principal causa de mortalidad en los pacientes trasplantados fue el fracaso multiorgánico seguido de procesos infecciosos, a diferencia de otras series publicadas donde las infecciones constituyen la primera causa de fallecimiento de los enfermos sometidos a Trasplante intestinal ¹⁰¹.

Evolución tras el trasplante

La evolución de los pacientes que sobreviven más de seis meses tras la realización del trasplante es muy satisfactoria, ya que todos logran la Adaptación Intestinal con suspensión de la NP y mejoría evidente de su calidad de vida. Lamentablemente, un tercio de los enfermos fallece después de alcanzar la autonomía digestiva.

Se objetiva una tasa de extracción de los injertos realizados del 16,6%, análoga a la descrita en otras series de TI en la cuales la aparición de rechazo celular también fue la causa más frecuente de enterectomía ¹⁰¹.

8. PROPUESTA DE ACCIONES

El presente estudio epidemiológico, primero realizado a nivel nacional, permite profundizar en las características y evolución de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto en nuestro país. Esta enfermedad crónica ha incrementado su incidencia de forma considerable en los últimos años, motivo por el cual urge realizar una correcta planificación sanitaria que proporcione una asistencia adecuada a estos enfermos. Como primera medida, se debería proceder a la agrupación de los enfermos con factores de riesgo asociados a una peor evolución (I. extremo, SIC neonatal, hepatopatía asociada), en Hospitales con Unidades de Rehabilitación Intestinal integradas por un equipo médico multidisciplinar y especializado en esta patología. Se proporcionaría así mayor experiencia en el manejo de la enfermedad a los profesionales, minimizando costes económicos y permitiendo avances en el campo de la investigación y terapéutica.

La formación de las Unidades de Rehabilitación Intestinal facilitaría enormemente la creación de un Registro Nacional de Pacientes con SIC con beneficios evidentes. Para su puesta en marcha sería necesario consensuar la clasificación del SIC estableciendo un único modelo. Tras la recogida de datos, el análisis estadístico riguroso permitiría confirmar la influencia de diversas variables en la evolución del paciente a la Adaptación Intestinal y aplicar estos resultados con el fin de mejorar su pronóstico. En este sentido, dado que la enfermedad hepática es la complicación más frecuente en pacientes con SIC, constituyendo una importante indicación de trasplante hepato-intestinal combinado, es de vital importancia profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de la hepatopatía asociada al Fracaso Intestinal como factor fundamental para su prevención y tratamiento.

Otra ventaja de obtener una mayor casuística de enfermos con SIC sería la administración de nuevos agentes terapéuticos (factores de crecimiento, pro y prebióticos) de forma controlada para validar su eficacia. De igual modo, la especialización de los equipos quirúrgicos en técnicas de reconstrucción intestinal y diferentes modalidades de trasplante intestinal puede mejorar los resultados conseguidos hasta el momento.

La elevada tasa de mortalidad entre los pacientes con SIC de origen neonatal y el alto porcentaje que llegan a ser candidatos a T. Intestinal, justifica enfatizar entre los profesionales la importancia del tratamiento de estos niños desde el periodo inmediato a la resección intestinal. Se debe valorar el traslado precoz a Centros con experiencia en su tratamiento antes del desarrollo de hepatopatía severa y con accesos venosos profundos conservados.

Por último, otra medida propuesta para mejorar los resultados es la implementación de programas domiciliarios de Nutrición Parenteral en pacientes con una infraestructura familiar apropiada. Esta herramienta ha demostrado de forma fehaciente mejorar la calidad de vida y minimizar los costes y complicaciones del tratamiento del SIC ⁹⁴.

VII. CONCLUSIONES

1. La CAUSA más frecuente de Síndrome de Intestino Corto en nuestro medio son las alteraciones vasculo-isquémicas, destacando la enterocolitis necrotizante como la más prevalente. La etiología de base que origina la resección quirúrgica no influye en la evolución a largo plazo del paciente.

2. El SIC de origen NEONATAL, con una alta incidencia en la serie (63%), se asocia a una mayor tasa de mortalidad y desarrollo de hepatopatía comparado con resecciones intestinales en grupos de mayor edad.

3. Un alto porcentaje de los pacientes padecían un I. extremo con un segmento yeyuno-ileal inferior a 38 cm (61%). La menor LONGITUD del segmento intestinal residual es un factor decisivo en el PRONÓSTICO del enfermo, influyendo en el logro de la Adaptación Intestinal, la necesidad de trasplante intestinal, la aparición de daño hepático y la menor supervivencia.

4. El TRASPLANTE INTESTINAL es una opción terapéutica con un futuro prometedor, realizada con más frecuencia en casos con I. extremo y niños de mayor edad. Un 75% de los candidatos a trasplante intestinal han sufrido la resección intestinal en los primeros tres meses de vida.

5. La presencia de HEPATOPATÍA empeora el pronóstico del enfermo con SIC, incrementando sus posibilidades de fallecer. La mayor duración de la Nutrición Parenteral no se asocia con aumento de la incidencia de disfunción hepática.

6. La tasa de ADAPTACIÓN INTESTINAL en pacientes con SIC es alta (64%), aumentando de forma muy significativa en enfermos en Fracaso Intestinal sometidos a un trasplante intestinal.

7. La tasa de SUPERVIVENCIA GLOBAL en pacientes con SIC cifrada en un 71%, disminuye en la cohorte de pacientes con SIC neonatal (59%) o I. extremo (60%). La tasa de supervivencia en el trasplante de intestino aislado es mayor (83%) que en el trasplante hepato-intestinal (47%), si bien la casuística por el momento es limitada.

8. Los FACTORES PREDICTIVOS de evolución del paciente con SIC hacia la Adaptación Intestinal y asociados a una mayor tasa de supervivencia son:

- Mayor longitud de intestino residual.
- Inicio precoz de la Nutrición Enteral (en la tercera semana del postoperatorio).
- Mayor proporción de calorías vía enteral vs. vía parenteral durante los dos meses tras la resección intestinal.
- Ausencia de hepatopatía, ictericia colestásica precoz o episodios de infección por *candida albicans*.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 1):S16-28.
2. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S60-6.
3. Sukhotnik I, Goran AG; Kramer A, Shiloni E, Moligner JG. Advances in short bowel syndrome: an updated review. *Pediatr Surg Int* 2005; 21(12): 947-53.
4. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (7):1386-1395.
5. Thompson JS, Langanas AN, Pinch LW, Kaufman S, Quigley EMM, Vanderhoof JA. Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 1995; 222 (4): 600-7.
6. Brown C, DiBaise J. Intestinal rehabilitation: a management program for short bowel syndrome. *Prog Transplant* 2004; 14(4):290-6.
7. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1):6-10.
8. Buchman AL. Etiology and inicial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1): S5-15.
9. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Seminars in Pediatric Surgery* 2001; 10(2): 49-55.
10. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(3):250-269.
11. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(Suppl2):S1-87.

12. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr* 2004; 145(2):157-63.
13. Guarino A, De Marco G. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(2):136-141.
14. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure determined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000; 46(5):701-7.
15. Messing B, Joly F, Badran AM. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S43-51.
16. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(5):1210-19.
17. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2005; 146(4):542-7.
18. Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, et al. Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res* 2005; 127(2):177-182.
19. Messing B, Crenn P, Beau P, et al. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117 (5):1043-50.
20. Kaufman S, Atkinson JB, Bianchi A, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5(2):80-7.
21. Fishbein TM, Matsumoto CS. Intestinal replacement therapy: timing and indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S147-51.

22. Williamson RCN, Chir M. Intestinal adaptation: mechanisms of control. *N Engl J Med* 1978; 298:1444-50.
23. Koeberle E. Resection de deux metres d'intestine grele guerison. *Bull Acad Med* 1881; 8:249-50.
24. Haymond HE. Massive resection of the small intestine: an analysis of 257 collected cases. *Surg Gynecol Obstet* 1935; 61:693-705.
25. Wilmore DW. Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatric* 1972; 80(1):88-95.
26. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968; 64 (1):134-42.
27. Kocoshis SA, Beath S, Booth IW, et al. Intestinal failure and small bowel transplantation, including clinical nutrition: Working Group report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 2):S655-61.
28. Fryer JP. Intestinal transplantation: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(2):162-8.
29. Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon MEO* 1902; 98:859.
30. Lillehie RC, Goott B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the small bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg* 1959; 150:543-60.
31. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, et al. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970; 172(3):405-36.
32. Olivier C, Rettori R, Baur O, Roux J. Orthotopic homotransplantation of the small intestine and of the right and transverse colon in man. *J Chir (Paris)* 1969; 98(4):323-30.

33. Starzl TE, Kaupp AH, Brock RD, et al. Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg* 1962; 103:219-29.
34. Schroeder P, Goulet O, Lear PA. Small bowel transplantation: European experience. *Lancet* 1990; 336(8707):110-11.
35. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R, et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. *Transplantation* 1986; 42(6):613-21.
36. Ruemmele FM, Sauvat F, Colomb V, et al. Seventeen years after successful small bowel transplantation: long term graft acceptance without immune tolerance. *Gut* 2006; 55(6):903-4.
37. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989; 261 (10):1449-57.
38. Grant D, Wall W, Mimeault R, et al. Successful small bowel/Liver transplantation. *Lancet* 1990; 335(8683):1814.
39. Williams JW, Sankary HN, Foster PF, Loew JM, Goldman GM. Splanchnic transplantation. An approach to the infant dependent on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease. *JAMA*. 1989; 261 (10):1458-62. Erratum in: *JAMA* 1989; 262 (2):210.
40. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, et al. Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. *Ann Surg* 1992; 216(3): 223-33.
41. Kawashima Y, Takeyoshi I, Furukawa H, Lee RG, Starzl TE, Todo S. Cold preservation of the human colon and ileum with University of Wisconsin solution. *Clin Transplant* 1999; 13(5):420-5.
42. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience in a single center. *Ann Surg* 2001; 234(3):404-17.
43. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, et al. Intestinal transplantation: the Spanish experience. *Transplant Proc* 2002; 34(1):220.
44. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, et al. Intestinal transplantation in children: differences between isolated intestinal and composite grafts. *Intestinal transplantation*. *Transplant Proc* 2005; 37(9):4087-8.

45. Meneu Díaz JC, Moreno González E, García García JI, et al. First Spanish series of intestinal transplantation in adult recipients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(10):723-39.
46. Wells CL. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc* 1996; 28(5):2653-6.
47. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998; 42(1):2-7.
48. Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31(9 Suppl):147S-162S.
49. Nightingale J, Spiller R. Normal intestinal anatomy and physiology. In: Nightingale J, ed. *Intestinal Failure*. London: Greenwich Medical Media Limited 2001: 15-36.
50. Thomson AB, Drozdowski L, Iordache C, et al. Small bowel review: Normal physiology, part 1. *Dig Dis Sci* 2003; 48(8):1546-64.
51. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(49):707-17.
52. Scolapio JS, Fleming CR. Short-bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27(2):467-79.
53. Keller J, Panter H, Layer P. Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(5):977-92.
54. Debonnie JC, Phillips SF. Capacity of the colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 1978; 74(4): 698-703.
55. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989; 96(4):989-96.
56. Conly JM, Stein K, Worobetz L, et al. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(6):915-923.

57. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993; 105(3): 733-9.
58. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991; 32(11):1321-3.
59. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20(4):275-80.
60. Torres C. Intestinal failure: is it permanent? *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10:132-136.
61. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):879-93.
62. Williams NS, Evans P, King RFGJ. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. *Gut* 1985; 26(9): 914-9.
63. Dellert SF, Farrell MK, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in children with short bowel syndrome after discontinuation of PN. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1):516-9.
64. Jacobsen O, Ladefoged K, Stage JG, Jarnum S. Effects of cimetidine on jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(7):824-8.
65. Woolf GM, Miller C, Kurian R, Jeejeebhoy KN. Nutritional absorption in short bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32(1):8-15.
66. Ladefoged K, Nicolaidou P, Jarnum S. Calcium, phosphorus, magnesium, zinc and nitrogen balance in patients with severe short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(10):2137-44.
67. Hoffman AF, Poley R. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. *Gastroenterology* 1972; 62:918-34.

68. Roslyn JJ, Berquist WE, Pitt HA, Mann LL, Kangaroo H, DenBesten L, et al. Increased risk of gall stones in children receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1983; 71(5):784-89.
69. Haddad JG, Hahn TJ. Natural and synthetic sources of 25-hydroxyvitamin D in man. *Nature* 1973; 244(5417):515-7.
70. Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestasis liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23(4): 673-705.
71. Andersson H, Bosaeus I, Brummer RJ, et al. Nutritional and metabolic consequences of extensive bowel resection. *Dig Dis* 1986; 4(4):193-202.
72. Dobbins JW, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* 1976; 70(6):1096-1100.
73. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(2):222-31.
74. Senn N. An experimental contribution to intestinal surgery with special reference to the treatment of intestinal obstruction. II Enterectomy. *Ann Surg* 1888; 7(2):99-115.
75. Flint J. The effect of extensive resection of the small intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1912; 23:127-44.
76. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139(1):27-33.
77. Bianchi A. From the cradle to enteral autonomy: the role of autologous gastrointestinal reconstruction. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1):S138-46.
78. Tappenden KA. Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S91-2.

79. Sukhotnik I, Mor-Vaknin N, Drongowski RA, et al. Effect of dietary fat on fat absorption and concomitant plasma and tissue fat composition in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(6):185-91.
80. Secor SM, Lane JS, Whang EE, Ashley SW, Diamond J. Luminal nutrient signals for intestinal adaptation in pythons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(6):G1298-G1309.
81. Vanderhoof JA, Langnas AN, Pich LW, Thompson JS, Kaufman S. Short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14 (4): 359-70.
82. Hanson WR, Osborne JW, Sharp JG. Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed. *Gastroenterology* 1977; 72(4 Pt 1):692-700.
83. Thompson JS, Ferguson DC. Effect of the distal remnant on ileal adaptation. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(4):430-4.
84. Wilmore DW, Dudrick RJ and Daly JM. The role of nutrition in the adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg Gynec Obstet* 1971; 132(4): 673-680.
85. Que FG, Gores GJ. Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist. *Gastroenterology* 1996; 110(4):1238-1243.
86. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124(4):1111-34.
87. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces the need for parenteral therapy, increases the incidence of renal stones, but does not change the high prevalence of gallstones in patients with a short bowel. *Gut* 1992; 33(11):1493-7.
88. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44(3):347-53.

89. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39(5):690-5.
90. van Gossum A, Colomb V, Herbuterne X, et al. Home parenteral nutrition (HPN) in children: a multicentre survey in Europe in 1997 (abstr). *Clinical Nutrition* 1998; 17: 42.
91. Bakker H, Bozzetti F, Staun M, et al. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999; 18(3):135-40.
92. Howard L, Ament M, Fleming R, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995; 109(2):355-65.
93. Oley Foundation for North American Home Parenteral and Enteral Nutrition patient Registry , 214 Hun Memorial, MC 28, Albany Medical College, Albany, NY 12208. www.oley.org. Annual report, 1994.
94. Richards D, Irving M. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut* 1997; 40(2):218-222.
95. Reddy P, Malone M. Cost and outcome analysis of home parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22(5):302-10.
96. Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 1):S158-62.
97. Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost and quality of life. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 1):S52-9.
98. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):931-42.
99. Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Moreno JM; grupo NADYA-SENPE. Presentation of the new Spanish home artificial nutrition registry. *Nutr Hosp* 2007; 22(4):491-5.

100. International Intestinal Transplant Registry. Current results. Available at: <http://www.intestinaltransplant.org>.
101. Grant D. IXth International Small Bowel Transplantation Symposium, 2005; June 30-July 2. Brussels. (RITI 2005).
102. Chaney M. Financial considerations insurance and coverage issues in intestinal transplantation. *Prog Transplant* 2004; 14 (4): 312-20.
103. Andersen DA, Horslen S. An analysis of the long-term complications of intestinal transplant patients. *Progr Transplant* 2004; 14:277-82.
104. Abu-Elmagd KM. Intestinal Transplantation for Short Bowel Syndrome and Gastrointestinal Failure: Current Consensus, Rewarding Outcomes, and Practical Guidelines. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S132-7.
105. García A, Cano I, Benavent MI, López M, Portela E, Berchi FJ. Jejunal diaphragm. Laparoscopic treatment in newborns. *Cir Pediatr* 2004; 17(2):101-3.
106. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg*. 1998; 133(5):490-6.
107. Goulet O, Baglin-Gobet S, Jais JP, Michel JL, Jan D, Ricour C. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15(2):95-101.
108. Robinson JN, Abuhamad AZ. Abdominal wall and umbilical cord anomalies. *Clin Perinatol* 2000; 27(4): 947-78.
109. Doray B, Salomon R, Amiel J, Pelet A, Touraine R, Billaud M, et al. Mutation of the RET ligand, neurturin, supports multigenic inheritance in Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7(9):1831. Erratum in: *Hum Mol Genet* 1998; 7(11):1831.
110. Marty TL, Seo T, Matlak ME, Sullivan JJ, Black RE, Johnson DG. Gastrointestinal function after surgical correction of Hirschsprung's disease: long-term follow-up in 135 patients. *J Pediatr Surg* 1995; 30(5):655-8.

111. Saxton ML, Ein SH, Hophner J, Kim PC. Near total intestinal aganglionosis: long term follow-up of a morbid condition. *J Pediatr Surg* 2000; 35(5):669-72.
112. Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome and prognosis in 105 children. *Dig Dis Sci* 1999; 44(5):953-9.
113. de Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004; 53(11):1549-52.
114. Berdon WE, Baker DH, Blanc WA, Gay B, Santulli TV, Donovan C. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: a new cause of intestinal obstruction in the newborn. Report of radiologic findings in five newborn girls. *AJR Am J Roentgenol.* 1976; 126 (5):957-64.
115. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillus atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14(4):380-96.
116. Reifen RM, Cutz E, Griffiths AM, Ngan BY, Sherman PM. Tufting enteropathy: a newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(3):379-85.
117. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34(1):27-33.
118. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Canadian Neonatal Network. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(4):366-72.
119. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotising enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990; 14(5):600-5.
120. Messineo A, Macmillan JH, Palder SB, Filler RM. Clinical factors affecting mortality in children with malrotation of the intestine. *J Pediatr Surg* 1992; 27(10):1343-5.

121. Ford EG, Senac MO, Srikanth MS, Weitzman JJ. Malrotation of the intestine in children. *Ann Surg* 1992; 215(2):172-8.
122. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1):1-20.
123. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Long-term outcome of surgical management for diffuse jejunoileal Crohn's disease. *Surgery* 2001; 129(1):96-102.
124. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood: analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg* 1986; 151(1):41-6.
125. Anagnostopoulos D, Valioulis J, Sfougaris D, Maliaropoulos N, Spyridakis J. Morbidity and mortality of short bowel syndrome in infancy and childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1(5):273-6.
126. Dorney SF, Ament ME, Berquist WE, Vargas JH, Hassall E. Improved survival in very short small bowel of infancy with use of long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1985; 107(4):521-5.
127. Caniano DA, Starr J, Ginn-Pease ME. Extensive short-bowel syndrome in neonates: outcome in the 1980's. *Surgery* 1989; 105(2 Pt 1):119-24.
128. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short bowel syndrome: a collective review. *J Ped Surg* 1992; 27(5):592-6.
129. Georgeson KE, Breaux CW. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short bowel syndrome. *J Ped Surg* 1992; 27 (3):344-50.
130. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of PN in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997; 131(3):356-61.
131. Weber TR. Enteral feeding increases sepsis in infants with short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery* 1995; 30(7):1086-9.
132. de Agustin JC, Vazquez JJ, Rodriguez-Arno D, Canals MJ, Soler J, Alvarez E. Severe short bowel syndrome in children. Clinical experience. *Eur J Pediatr Surg*. 1999; 9(4):236-41.

133. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005; 40(5):755–62.
134. Mokete B, De Cock R. Xerophthalmia and short bowel syndrome (letter). *Br J Gastroenterol* 1998; 82:1340-41.
135. Howard L, Ovesen L, Sataya-Murti S, Chu R. Reversible neurological symptoms caused by vitamin E deficiency in a patient with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(6):1243-9.
136. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem* 1986; 23(Pt 5):514-20.
137. Schiano TD, Klang MG, Quesada E, Scott F, Tao Y, Shike M. Thiamine status in patients receiving long-term home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (2):2555-9.
138. Mock DM, deLorimer AA, Liebman WM, Sweetman L, Baker H. Biotin deficiency: an unusual complication of parenteral alimentation. *N Engl J Med* 1981; 304(14):820-3.
139. Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME. Excessive urinary oxalate excretion occurs in long-term TPN patients both with and without ileostomies but is not associated with TPN-induced nephropathy. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(1):24-8.
140. Fleming CR, George L, Stoner GL, Tarrosa VB, Moyer TP. The importance of urinary magnesium values in patients with gut failure. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(1):21-4.
141. Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1988; 7(5):377-84.
142. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979; 76(3):458-67.

143. Brown M, Cohen HJ, Lyons JM, et al. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(4):549-54.
144. Moukarzel A, Song MK, Buchman AL, et al. Excessive chromium intake in children receiving total parenteral nutrition. *Lancet* 1992; 339(8790):385-8.
145. Vanderhoof JA. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(Suppl 3): S769-71.
146. Sudan D, Dibaise J, Torres C, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(2):165-77.
147. Thompson JS. Overview of etiology and management of intestinal failure. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S3-4.
148. Ziegler TR, Leader LM. Parenteral Nutrition: transient or permanent therapy in intestinal failure?. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S37-42.
149. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995; 222(3):243-54.
150. Goulet O, Jan D. Intestinal failure: causes and management in children. *Curr Opin Organ Transplantation* 2004; 9:192-200.
151. López-Santamaría M. El trasplante intestinal como parte de la oferta del tratamiento integral del fallo intestinal en niños. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2006.
152. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124 (6):1651-61.
153. Jeppesen PB, Hoy CE, Mortensen PB. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(8):632-42.
154. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(5):587-607.

155. Rombeau JL, Kripke SA. Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(Suppl 5):181S-185S.
156. McIntyre PB, Fitchew M, Lennard-Jones JE. Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology* 1986; 91(1):25-33.
157. Levy E, Frileux P, Sandrucci S, et al. Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. *Br J Surg* 1988; 75(6):549-53.
158. Bines JE, Taylor RG, Justice F, et al. Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(11):1170-9.
159. Scolapio JS. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on body composition in short bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(6):309-12.
160. Bond JH, Currier BE, Buchwald H, Levitt MD. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. *Gastroenterology* 1980; 78(3):444-47.
161. Marteau P, Messing B, Arrigoni E, et al. Do patients with short bowel syndrome need a lactose-free diet? *Nutrition* 1997; 13(1):13-16.
162. Arrigoni E, Marteau P, Briet F, Pochart P, Rambaud JC, Messing B. Tolerance and absorption of lactose from milk and yogurt during short-bowel syndrome in humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(6):926-29.
163. Edes TE, Walk BE, Thorton WH, Fritsche KL. Essential fatty acid sufficiency does not preclude fat-soluble-vitamin deficiency in short-bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(2):499-502.
164. Compston JE, Horton LWL. Oral 25-hydroxyvitamin D3 in treatment of osteomalacia associated with ileal resection and cholestyramine. *Gastroenterology* 1978; 74 (5 Pt 1):900-2.
165. Denburg J, Bensen W, Ali MA, McBride J, Ciok J. Megaloblastic anemia in patients receiving total parenteral nutrition without folic acid or vitamin B12 supplementation. *Can Med Assoc J* 1977; 117(2):144-6.

166. Scolapio JS, Tammela L, Stoner G. Injectable magnesium, given orally: attempt at magnesium replacement in short bowel syndrome (abstr). *Gastroenterology* 1999; 116:A576.
167. Buchman AL, Moukarzel A, Goodson B, et al. Catheter-related infections associated with home parenteral nutrition and predictive factors for the need for catheter removal in their treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18(4):297-302. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(2):117.
168. Crenn P, Morin MC, July F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004; 53(9):1279-86.
169. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002; 26(1 Suppl):1SA-138SA. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(2):144.
170. Lienhardt A, Rakotoambinina B, Colomb V, et al. Insulin secretion and sensitivity in children on cyclic total PN. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22(6):382-6.
171. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19(5): 823-32.
172. Moukarzel AA, Haddad I, Ament ME, et al. 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. *J Pediatr Surg* 1994; 29(10):1323-7.
173. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995; 19(6):453-60.
174. O'keefee SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S67-69.
175. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1823-32.

176. Ovesen L, Chu R, Howard L. The influence of dietary fat on jejunostomy output in patients with severe short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1983; 38(2):270-77.
177. Royall D, Wolever TM, Jeejeebhoy KN. Evidence for colonic conservation of malabsorbed carbohydrate in short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(6):751-56.
178. Jeppesen PB, Mortensen PB. The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection. *Gut* 1998; 43(4):478-83.
179. Moreno JM. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(4):183-96.
180. Pesola GR, Hogg JE, Eissa N, Matthews DE, Carlon GC. Hypertonic nasogastric tube feedings: do they cause diarrhea? *Crit Care Med* 1990; 18(12):1378-82.
181. Fishbein TM, Shciano T, LeLeiko N, et al. An integrated approach to intestinal failure. Results of a new program with total PN, bowel rehabilitation, and transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(4):554-62.
182. Langefoged K, Olgaard K. Fluid and electrolyte absorption and renin-angiotensin-aldosterone axis in patients with severe short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1979; 74:729-35.
183. Ameen VZ, Powell GK, Jones LA. Qualitation of fecal carbohydrate excretion in patients with short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92(2):493-500.
184. Cisler JJ, Buchman AL. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *J Investig Med* 2005; 53(8):402-13.
185. Rossi TM, Lee PC, Young C, Tjota A. Small intestinal mucosa changes, including epithelial cell proliferative activity, of children receiving total parenteral nutrition (TPN). *Dig Dis Sci* 1993; 38(9):1608-1613.
186. Guedon C, Schmitz J, Lerebours E, et al. Decreased brush border hydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after

- prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology* 1986; 90(2):373–378.
187. Inoue Y, Espat NJ, Frohnapple DJ, Epstein H, Copeland EM, Souba WW. Effect of total parenteral nutrition on amino acid and glucose transport by the human small intestine. *Ann Surg* 1993; 217(6):604-614.
188. Heine RG, Bines JE. New approaches to parenteral nutrition in infants and children. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(5):433-7.
189. Ferraris RP, Diamond JM. Specific regulation of intestinal nutrient transporters by their dietary substrates. *Annu Rev Physiol* 1989; 51:125-141.
190. Dworkin KD, Levine GM, Farber NJ, *et al*. Small intestinal mass of the rat is partially determined by indirect effects of intraluminal nutrition. *Gastroenterology* 1976; 71: 626-30.
191. Altman GG. Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. *Am J Anat* 1971; 132:167-78.
192. Hashimoto N, Ohyanagi H. Systemic factors are trophic in Thiry-Vella loop in the absence of luminal contents. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(44):428-31.
193. Chung DH, Evers BM, Shimoda I, Townsend CM Jr, Rajaraman S, Thompson JC Effect of neurotensin on gut mucosal growth in rats with jejunal and ileal Thiry-Vella fistulas. *Gastroenterology* 1992; 103(4): 1254-9.
194. Layer P, Melle U. Indication for pancreatic enzyme supplementation substitution following small intestinal resection (short bowel syndrome). *Pancreatology* 2001; 1: 49-54.
195. Granger DN, Kvietys PR, Korthuis RJ, Premen AJ. Microcirculation of the intestinal mucosa. In: Wood JD, Schultz SG, eds. *Handbook of physiology*. Vol 1. American Physiological Society, 1989:1405-74.
196. Niinikoski H, Stoll B, Guan X, *et al*. Onset of small intestinal atrophy is associated with reduced intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. *J Nutr* 2004; 134(6):1467-74.

197. Morin CL, Grey VL, Garofalo C. Influence of lipids on intestinal adaptation after resection. In: Robinson JWL, Dowling RH, Riecken EO, eds. *Mechanisms in Intestinal Adaptation*. Lancaster: MTP Press, 1982: 175.
198. Grey VL, Garofalo C, Greenberg GR, Morin CL. The adaptation of the small intestine after resection in response to free fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1984; 40(6):1235-1242.
199. Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:229-61.
200. Kollman KA, Lien EL, Vanderhoof JA. Dietary lipids influence adaptation after massive bowel resection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(1): 41-5.
201. Kles KA, Chang EB. Short-Chain Fatty Acids Impact on Intestinal Adaptation, Inflammation, Carcinoma, and Failure. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S100-5.
202. Koruda MJ, Rolandelli RH, Settle RG, Zimmaro DM, Rombeau JL. Effect of parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids on adaptation to massive small bowel resection. *Gastroenterology* 1988; 95(3):715-720.
203. Lai HS, Chen WJ, Chen KM, Lee YN. Effects of monomeric and polymeric diets on small intestine following massive resection. *J Formosan Med Assoc* 1989;88(10): 982–8.
204. Ziegler TR, Estivariz CF, Gu LH, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(5):922-30.
205. Windmueller HG, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978; 253(1):69-76.
206. Ziegler TR, Mantell MP, Chow JC, Rombeau JL, Smith RJ. Gut adaptation and the insulin-like growth factor system: regulation by glutamine and IGF-1

- administration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1996; 271(5Pt 1):G866-75.
207. Yang H, Larsson J, Permert J, Braaf Y, Wirén M. No effect of bolus glutamine supplementation on the postresectional adaptation of small bowel mucosa in rats receiving chow ad libitum. *Dig Surg* 2000; 17(3):256-60.
208. Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans?. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S106-16.
209. Beaugerie L, Carbonnel F, Hecketsweiler B, Dechelotte P, Gendre JP, Cosnes J. Effects of an isotonic oral rehydration solution, enriched with glutamine, on fluid and sodium absorption in patients with a short-bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(4):741-6.
210. Szkudlarek J, Jeppesen P-B, Mortensen P-B. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut* 2000; 47(2):199-205.
211. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr* 2001; 20(4): 319-23.
212. Jeppesen PB, Szkudlarek J, Hoy CE, Mortensen PB. Effect of high-dose growth hormone and glutamine on body composition, urine creatinine excretion, fatty acid absorption, and essential fatty acids status in short bowel patients: a randomized, doubleblind, crossover, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(1):48-54.
213. Zhu W, Li N, Ren J, Gu J, Jiang J, Li J. Rehabilitation therapy for short bowel syndrome. *Chin Med J* 2002; 115(5):776-8.
214. Wu GH, Wu ZH, Wu ZG. Effects of bowel rehabilitation and combined trophic therapy on intestinal adaptation in short bowel patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11):2601-4.
215. Weiming Z, Ning L, Jieshou L. Effect of recombinant human growth hormone and enteral nutrition on short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(6):377-81.

216. Byrne TA, Wilmore DW, Iyer K, et al. Growth hormone, glutamine an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242(5):655-61.
217. Weser E, Babbit J, Hoban M, Vandeventer A. Intestinal adaptation. Different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel. *Gastroenterology* 1986; 91(6):521-7.
218. Koruda MJ, Rolandelli RH, Settle RG, Saul SH, Rombeau JL. The effect of a pectin supplemented elemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(4):343-50.
219. Roth JA, Frankel WL, Zhang W, Klurfeld DM, Rombeau JL. Pectin improves colonic function in rat short bowel syndrome. *J Surg Research* 1995; 58(2):240-6.
220. Finkel Y, Brown G, Smith HL, Buchanan E, Booth IW. The effects of a pectin-supplemented elemental diet in a boy with short gut syndrome. *Acta Paediatr Scan* 1990; 79(10):983-6.
221. Fuse K, Bamba T, Hosoda S. Effects of pectin on fatty acid and glucose absorption and on the thickness of the unstirred water layer in rat and human intestine. *Dig Dis Sci* 1989; 34(7): 1109-16.
222. Swartz-Basile DA, Wang L, Tang Y, Pitt HA, Rubin DC, Levin MS. Vitamin A deficiency inhibits intestinal adaptation by modulating apoptosis, proliferation, and enterocyte migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285(2):G424-32.
223. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. Growth hormone, glutamine, and modified diet for intestinal adaptation. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(8):1265-72.
224. Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low-dose growth hormone in adult home PN-dependent short bowel patients: a positive study. *Gastroenterology* 2003; 124(2):293-302.

225. Ellegard L, Bosaeus I, Nordgren S, Bengtsson BA. Low-dose recombinant human growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997; 225(1):88-96.
226. Socha J, Ksiazek J, Fogel WA, Kierkus J, Lyszkowska M, Sasiak K.. Is growth hormone a feasible adjuvant in the treatment of children after small bowel resection? *Clin Nutr* 1996; 15(4):185-8.
227. Dabbas-Tyan M, Colomb V, Rosilio M, Landals P, Ricour C, Goulet O. Evaluation of the effect of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 5165-6.
228. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122(2):531-44.
229. Litvak DA, Hellmich MR, Evers BM, Banker NA, Townsend CM Jr. Glucagon-like peptide 2 is a potent growth factor for small intestine and colon. *J. Gastrointest Surg* 1998; 2(2):146-50.
230. Ghati MA, Goodlad RA, Taheri S, et al. Proglucagon-derived peptides in intestinal epithelial proliferation. Glucagon-like peptide-2 is a major mediator of intestinal epithelial proliferation in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46(6):1255-63.
231. Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 1):G911-21.
232. Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8): 828-32.
233. Jeppesen PB, Hartmann B, Hansen BS, Thulesen J, Holst JJ, Mortensen PB. Impaired meal stimulated glucagon-like peptide 2 response in ileal resected short bowel patients with intestinal failure. *Gut* 1999; 45(4):559-63.

234. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54(9):1224-31.
235. Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(3):G431-8.
236. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001; 120(4):806-15.
237. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, et al. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients without colon. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(4):392-8.
238. Andrews NJ, Irving MH. Human gut hormone profiles in patients with short-bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37(5):729-32.
239. Dufour C, Dandrifosse G, Forget P, Vermesse F, Romain N, Lepoint P. Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology* 1988; 95(1):112-6.
240. Weser E, Bell D, Tawil T. Effects of octapeptide-cholecystokinin, secretion and glucagon on intestinal mucosal growth in parenterally nourished rats. *Dig Dis Sci* 1981; 26(5):409-16.
241. Johnson LR, Lichtenberger LM, Copeland EM, Dudrick SJ, Castro GA. Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterology* 1975; 68(5 Pt1):1184-92.
242. Shehadeh N, Sukhotnik I, Shamir R. Gastrointestinal tract as a target organ for orally administered insulin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43(3):276-81.
243. Evers BM, Izukura M, Chung DH, et al. Neurotensin stimulates growth of colonic mucosa in young and aged rats. *Gastroenterology* 1992; 103(1):86-91.

244. Hughes CA, Bates T, Dowling RH. Cholecystokinin and secretin prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in the dog. *Gastroenterology* 1978; 75(1):34-41.
245. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(3):304-313.
246. O'Brien DP, Nelson LA, Williams JL, Kemp CJ, Erwin CR, Warner BW. Selective inhibition of the epidermal growth factor receptor impairs intestinal adaptation after small bowel resection. *J Surg Res* 2002; 105(1):25-30.
247. Iskit SH, Tugtepe H, Ayyildiz SH, Kotiloglu E, Dagli TE, Yegen BC. Epidermal growth factor and bombesin act synergistically to support intestinal adaptation in rats with massive small bowel resection. *Pediatr Surg In* 2005; 21(6):436-40.
248. Vanderhoof JA, Park JH, Grandjean CJ. Reduced mucosal prostaglandin synthesis after massive small bowel resection. *Am J Physiol* 1988; 254(3 Pt 1):G373-7.
249. Dowling RH. Polyamines in intestinal adaptation and disease. *Digestion* 1990; 46(Suppl 2):331-44.
250. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *Pediatr Surg* 2004; 39(11):1686-92.
251. Ehrenpreis ED, Guerriero S, Noguerras JJ, Carroll MA. Malabsorption of digoxin tablets, gel caps, and elixer in a patient with an end jejunostomy. *Ann Pharmacother* 1994; 28(11):1239-40.
252. Newton CR, Gonvers JJ, McIntyre PB, Preston DM, Lennard-Jones JE. Effect of different drinks on fluid and electrolyte losses from a jejunostomy. *J R Soc Med.* 1985; 78(1):27-34.
253. Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Thompson DG, Farthing MJG. What is the ideal sodium concentration of oral rehydration solutions for short bowel patients? *Clin Sci* 1988; 74 (Suppl 18):69.

254. McDoniel K, Taylor B, Huey W, et al. Use of clonidine to decrease intestinal fluid losses in patients with high-output short-bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(4):265-8.
255. Rovera G, Furukawa H, Reyes J, Todo S, Hutson W.. The use of clonidine for the treatment of high intestinal output following small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(3): 1853-4.
256. Ladefoged K, Christensen KC, Hegnhøj J, Jarnum S. Effect of a long acting somatostatin analogue SMS 201-995 on jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Gut* 1989; 30(7):943-9.
257. Cooper JC, Williams NS, King RF, Barker MC. Effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with severe ileostomy diarrhea. *Br J Surg* 1986; 73(2):128-31.
258. O'Keefe SJ, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterology* 1994; 107(2):379-88.
259. Nehra V, Camilleri M, Burton D, Oenning L, Kelly DG. An open trial of octreotide long-acting release in the management of short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1494-8.
260. Sukhotnik I, Khateeb K, Krausz MM, et al. Sandostatin impairs postresection intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47(9):2095-102.
261. Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(8):818-23.
262. Kapral C, Wewalka F, Praxmarer V, Lenz K, Hofmann AF. Conjugated bile acid replacement therapy in short bowel syndrome patients with a residual colon. *Z Gastroenterol*. 2004; 42(7):583-9.
263. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fortran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992; 37(6):929-33.

264. Pollina JE. Aproximación a algunos síndromes posquirúrgicos en patología digestiva. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 22 -24.
265. López-Santamaría M. Alternativas quirúrgicas en el síndrome de intestino corto. Conferencia Magistral. *Bol Pediatr* 2006; 46:300-5.
266. Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. *Surgery* 2004; 135(5): 465-70.
267. Warner BW, Chaet MS. Nontransplant surgical options for management of the short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17(1):1-12.
268. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003; 38(3):425-9.
269. Tannuri U. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure, and serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2003; 38(12):1845.
270. Panis Y, Messing B, Rivet P, et al. Segmental reversal of the small bowel an a alternativa a intestinal transplantation in patients with short bowell syndrome. *Ann Surg* 1997; 225(4):401-7.
271. Pigot F, Messing B, Chaussade S, Pfeiffer A, Pouliquen X, Jian R.. Severe short bowel syndrome with a surgically reversed small bowel small bowel segment. *Dig Dis Sci* 1990; 35(1):137-44.
272. Hidalgo F, Cortes ML, Salas SJ, Zavala J. Intestinal muscular layer ablation in short-bowel syndrome. *Arch Surg* 1973; 106(2):188-90.
273. Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, Vincente Y, Hardin W Jr. Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1994; 29(2):316-20.
274. Thompson JS, Rikkens LF. Surgical alternatives for the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(2):97-106.
275. Warden MJ, Wesley JR. Small bowel reversal procedure for treatment of the "short gut" baby. *J Pediatr Surg* 1978; 13(3):321-3.

276. Hutcher NE, Mendez-Picon G, Salzberg AM. Prejejunal transposition of colon to prevent the development of short bowel syndrome in puppies with 90 per cent small intestine resection. *J Pediatr Surg* 1973; 8(5):771-7.
277. Glick PL, de Lorimier AA, Adzick NS, Harrison MR. Colon interposition: an adjuvant operation for short-gut syndrome. *J Pediatr Surg* 1984; 19(6):719-25.
278. Garcia VF, Templeton JM, Eichelberger MR, Koop CE, Vinograd I. Colon interposition for the short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1981; 16(6):994-5.
279. Poth EJ. Use of gastrointestinal reversal in surgical procedures. *Am J Surg* 1969; 118(6):893-9.
280. Hermon-Taylor J, Code CF. Localization of the duodenal pacemaker and its role in the organization of duodenal myoelectric activity. *Gut* 1971; 12(1):40-7.
281. Sawchuk A, Nogami W, Goto S, et al. Reverse electrical pacing improves intestinal absorption and transit time. *Surgery* 1986; 100(2):454-60.
282. Devine RM, Kelly KA. Surgical therapy of the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(3):603-18.
283. Waag KL, Hosie S, Wessel L. What do children look like after longitudinal intestinal lengthening? *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(4):260-2.
284. Weber TR. Isoperistaltic bowel lengthening for short bowel syndrome in children. *Am J Surg* 1999; 178(6):600-4.
285. Weber TR, Vane DW, Grosfeld JL. Tapering enteroplasty in infants with bowel atresia and short gut. *Arch Surg* 1982; 117(5):684.
286. de Lorimier AA, Harrison MR. Intestinal plication in the treatment of atresia. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6):734-7.
287. Bianchi A. Intestinal loop lengthening. A technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980; 15(2):145-51.
288. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. *J R Soc Med* 1997; 90(8):429-32.

289. Thompson JS, Pinch LW, Young R, Vanderhoof JA. Long-term outcome of intestinal lengthening. *Transplant Proc* 2000; 32(6):1242-3.
290. Figueroa-Colon R, Harris PR, Birdsong E, Franklin FA, Georgeson KE. Impact of intestinal lengthening on the nutritional outcome for children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1996; 31(7):912-6.
291. Kimura K, Soper RT. A new bowel elongation technique for the short bowel syndrome using the isolated bowel segment Iowa models. *J Ped Surg* 1993; 28:792-4.
292. Collins J 3rd, Vicente Y, Georgeson K, Kelly D. Partial intestinal obstruction induces substantial mucosal proliferation in the pig. *J Pediatr Surg* 1996; 31(3):415-9.
293. Modi BP, Javid PJ, Jaksic T, et al. First report of the international serial transverse enteroplasty data registry: indications, efficacy, and complications. *J Am Coll Surg* 2007; 204(3):365-7.
294. Bragg LE, Thompson JS. The influence of intestinal resection on the growth of intestinal neomucosa. *J Surg Res* 1989; 46(4):306-10.
295. Thompson JS, Hollingsed TC, Saxena SK. Prevention of contraction of patched intestinal defects. *Arch Surg* 1988; 123(4):428-30.
296. Busk M, Jensen FB, Wang T. Effects of feeding on metabolism, gas transport, and acid-base balance in the bullfrog *Rana catesbeiana*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278(1):R185-95.
297. Shieh SJ, Vacanti JP. State-of-the-art tissue engineering: from tissue engineering to organ building. *Surgery* 2005; 137 (1):1-7.
298. Grikscheit TC, Ochoa ER, Ramsanahie A, et al. Tissue-engineered large intestine resembles native colon with appropriate in vitro physiology and architecture. *Ann Surg* 2003; 238 (1):35-41.
299. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg* 2006; 243(6):756-66.

300. Fryer JP, Iyer K. Innovative approaches to improving organ availability for small bowel transplant candidates. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S152-7.
301. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg* 2005; 241(4):607-13.
302. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S163-169.
303. Caicedo JC, Iyer KR. Recipient selection for intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10:116-9.
304. Pironi L, Hébuterne X, Van Gossum A, et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1633-43.
305. Kaufman S. Indications for intestinal transplantation and graft allocation. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 220-4.
306. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71(9):1189-204.
307. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(5):335-44. Erratum in: *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(3):242.
308. Fishbein TM, Gondolesi GE, Kaufman SS. Intestinal transplantation for gut failure. *Gastroenterology* 2003; 124(6):1615-28.
309. Hasegawa T, Sasaki T, Kimura T, et al. Effects of isolated small bowel transplantation on liver dysfunction caused by intestinal failure and long-term total parenteral nutrition. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6):235-9.
310. Todo S, Reyes J, Furukawa H, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995; 222(3):270-80.

311. Testa G, Panaro F, Schena S, Holterman M, Abcarian H, Benedetti E. Living related small bowel transplantation donor surgical technique. *Ann Surg* 2004; 240(5):779-84.
312. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transplant* 2003; 9(7):748-53.
313. de Ville de Goyet J, Mitchell A, Mayer AD, et al. En block combined reduced liver and small bowel transplants: from large donors to small children. *Transplantation* 2000; 69(4):555-9.
314. Hassan OK, Beath SV, McKlerman PJ, et al. Difficult management choices for infants with short bowel syndrome and liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(2):216-9.
315. Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR, et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2002; 235(2):435-9.
316. Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW Jr, et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6):1506-15.
317. Bond GJ, Mazariegos GV, Sindhi R, Abu-Elmagd KM, Reyes J. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 2005; 40(1):274-9; discussion 279-80.
318. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, et al. Preliminary experience with campath 1H (C1H) in intestinal and liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75(8):1227-31.
319. Farmer DG, McDiarmid SV, Winston D, et al. Effectiveness of aggressive prophylactic and preemptive therapies targeted against cytomegaloviral and Epstein-Barr viral disease after human intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34(3):948-9.
320. Goulet O, Sauvat F, Ruemmele F, et al. Results of the Paris program: ten years of pediatric intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(4):1667-70.

321. Ishii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J. Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2003; 7(3):185-91.
322. Pappas PA, G Tzakis A, Gaynor JJ, et al. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant* 2004; 4(7):1124-32.
323. Sudan D. Small bowel transplantation: current status and new developments in allograft monitoring. *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10:124-127.
324. Wasserberg N, Salgar SK, Yang D, et al. Expression of MUC2 and MUC4 proteins and cytokines: early markers of intestinal graft rejection. *Transplantation* 2003; 75(8):1249-55.
325. D'Errico A, Corti B, Pinna AD, et al. Granzyme B and perforin as predictive markers for acute rejection in human intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(8):3061-5.
326. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation* 2003; 75(8):1241-48.
327. Ruiz P, Bagni A, Brown R, et al. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc* 2004; 36(2):335-7.
328. Lagnas A, Chinnakotla S, Sudan D, et al. Intestinal transplantation at the University of Nebraska Medical Center: 1990 to 2001. *Transplant Proc* 2002; 34(3):958-60.
329. Parizhskaya M, Redondo C, Demetris A, et al. Chronic rejection of small bowel grafts: pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6(3):240-50.
330. Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R, et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(9):1459-65.

331. Thomson AB, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT, Ropeleski M, Wild GE. Small bowel review: normal physiology part 2. *Dig Dis Sci* 2001; 46(12):2588-607.
332. Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(2):88-96.
333. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(2):70-8.
334. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103(10):3979-3981.
335. Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(4):389–393.
336. Berney T, Delis S, Kato T, et al. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74(7):1000-6.
337. Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, Alobeid B, Morris E, Cairo MS. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 Pt2):3945S-3952S.
338. Ziring D, Tran R, Edelstein S, et al. Infectious enteritis after intestinal transplantation: incidence, timing and outcome. *Transplantation* 2005; 79(6):702-9.
339. Iyer KR, Srinath C, Horslen S, et al. Late graft loss and long-term outcome after isolated intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37(2):151-4.
340. D'Antiga L, Moniz C, Buxton-Thomas M, et al. Bone mineral density and height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing transplantation. *Transplantation* 2002; 73(11):1788-93.

341. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(5 Suppl):S194–S201.
342. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132(7):525-32.
343. Kelly DA. Intestinal failure–associated liver disease: what do we know today?. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S70-77.
344. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; 31(4):604-6.
345. Watkins JB, Szczepanik P, Gould JB, Klein P, Lester R. Bile salt metabolism in the human premature infant. Preliminary observations of pool size and synthesis rate following prenatal administration of dexamethasone and phenobarbital. *Gastroenterology* 1975; 69(3):706-13.
346. Miyai K, Price VM, Fisher MM. Bile acid metabolism in mammals. Ultrastructural studies on the intrahepatic cholestasis induced by lithocholate and chenodeoxycholic acids in the rat. *Lab Invest* 1971; 24(4):292-302.
347. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64(3):342-7.
348. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8(3):297-303.
349. Colomb V, Goulet O, Rambaud C, et al. Long term parenteral nutrition in children: liver and gallbladder disease. *Transplant Proc* 1992; 24(3):1054-5.
350. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition associated cholestasis: clinical and histopathological correlation. *J Pediatr Surg* 1993; 28(10):1270-5.

351. Doi F, Goya T, Torisu M. Potential role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis. *Hepatology* 1993; 17(6):1086-94.
352. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14(1):158-64.
353. Belli DC, Fournier LA, Lepage G, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in rats: comparison of different amino acid mixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):67-73.
354. Goulet O, de Potter S, Antébi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3):338-345.
355. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term PN in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(6):345-50.
356. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Dev Pediatr* 2003; 50:245-67.
357. Cooke RJ, Whittington PF, Kelts D. Effect of taurine supplementation on hepatic function during short-term parenteral nutrition in the premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3(2):234-8.
358. Zaman N, Tam YK, Jewell LD, Coutts RT. Effects of intravenous lipid as a source of energy in parenteral nutrition associated hepatic dysfunction and lidocaine elimination: a study using isolated rat liver perfusion. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18:803-819.
359. Fell JME, Reynolds AP, Meadows N, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347(9010):1218-21.
360. Klein GL, Leichtner AM, Heyman MB. Aluminum in large and small volume parenterals used in total PN: response to the Food and Drug Administration notice of proposed rule by the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(4):457-60.

361. Ben Hariz M, Goulet O, De Potter S, et al. Iron overload in children receiving prolonged PN. *J Pediatr* 1993; 123(2):238-41.
362. Greenberg G, Wolman S, Christofides N, Bloom SR, JeeJeedhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in human. *Gastroenterology* 1981; 80(5 pt 1):988-93.
363. Jawaheer G, Pierro A, Lloyd DA, Shaw NJ. Gall bladder contractility in neonates effect of parenteral and enteral feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 72(3):F200-2. Erratum in: *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 73(3):F198.
364. Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbe Go. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. *J Pediatr* 1998; 132(1): 80-4.
365. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal overgrowth, intestinal permeability, endotoxemia, and TNF alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48(2):206-11.
366. Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997; 112(1):302-5.
367. Colomb V, Goulet O, De Potter S, Ricour C. Liver disease associated with long-term parenteral nutrition in children. *Transplant Proc* 1994; 26(3):1467.
368. Dahms BB, Halpin TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition associated cholestasis in early infancy. *Gastroenterology* 1981; 81(1):136-44.
369. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980; 79(1):131-7.
370. Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17(2):177-85.

371. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6):613-8.
372. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 1983; 84(5 Pt1):1012-9.
373. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(35):1347-50.
374. Kaufman SS. Prevention of PN-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant* 2002; 6(1):37-42.
375. MacFie J. Cyclic parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13(1):46-8.
376. Buchman AL, Ament ME, Soheli M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25(5):260-8.
377. Neu J, Roig JC, Meetez WH, et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; 131(5):691-9.
378. Gramlich LM. Cyclic parenteral nutrition: considerations of carbohydrate and lipid metabolism. *Nutr Clin Pract* 1994; 9(2):49-50.
379. Advenier E, Landry C, Colomb V, et al. Aluminum contamination of PN and aluminum loading in children on long-term PN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(4):448-53.
380. Ling PR, Sheikh M, Boyce P, et al. Cholecystokinin (CCK) secretion in patients with severe short bowel syndrome (SSBS). *Dig Dis Sci* 2001; 46(4):859-64.
381. Kubota A, Yonekura T, Hoki M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg* 2000; 35(7):1049-51.

382. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37(2):343-50.
383. Spaeth G, Specian RD, Berg RD, Deitch EA. Bulk prevents bacterial translocation induced by the oral administration of total parenteral nutrition solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(5):442-7.
384. Buts JP, Corthier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for clostridium difficile-associated enteropathies in infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 16(49):419-25.
385. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total PN: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111(3):716-9.
386. Teitelbaum DH, Tracy T. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10(2):72-80.
387. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1327-31.
388. Asensio AB, Garcia-Urkia N, Aldazabal P, Bachiller P, Garcia-Arenzana JM, Eizaguirre I. Incidence of bacterial translocation in four different models of experimental short bowel syndrome. *Cir Pediatr* 2003; 16:20-5.
389. King CE, Toskes PP. Protein-losing enteropathy in the human and experimental rat blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1981; 80(3):504-9.
390. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473:11-30.
391. Kane TD, Johnson SR, Alexander JW, Babcock GF, Ogle CK. Detection of intestinal bacterial translocation using PCR. *J Surg Res* 1996; 63(1):59-63.
392. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988; 157(5):1023-8.

393. Quigley MM, Quera R. Small intestinal bacterial over growth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1):S78-90.
394. Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, et al. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microb Pathog* 1997; 22(5):285-293.
395. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(5):1113-26.
396. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kauffman SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(2):155-60.
397. Attar A, Flourié B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruzniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117(4):794-7.
398. Young RJ, Vanderhoof JA. Probiotic therapy in children with short bowel syndrome and bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1997; 112:A916.
399. Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):997-1015.
400. Neu J, Caicedo R. Probiotics: protecting the intestinal ecosystem?. *J Pediatr* 2005; 147(2):143-6.
401. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(4):457-60.
402. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3): 278-80.

403. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. *Pediatrics* 2002; 110(5):e51.
404. Mailloux RJ, Delegge MH, Kirby DF. Pulmonary embolism as a complication of long-term total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(6):578-82.
405. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 344S-371S.
406. Catton JA, Dobbins BM, Wood JM, Kite P, Burke D, Mc Mahon MJ. The routine microbial screening of central venous catheters in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2004; 23(2):171-5.
407. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(9):1294-72.
408. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter-related infections in children on long term home PN: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000; 19(5):355-59.
409. Hayden L, Stewart GR, Johnson DC, Fisher MM. Transthoracic right atrial cannulation for total parenteral nutrition: case report. *Anaesth Intensive Care* 1981; 9(1):53-7.
410. Book WM, Raviele AA, Vincent RN. Transhepatic vascular access in pediatric cardiology patients with occlusion of traditional central venous sites. *J Invasive Cardiol* 1999; 11(6):341-4.
411. Robertson LJ, Jaques PF, Mauro MA, Azizkhan RG, Robards J. Percutaneous inferior vena cava placement of tunneled silastic catheters for prolonged vascular access in infants. *J Pediatr Surg* 1990; 25(6):596-8.
412. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheters. A prospective study. *Thromb Res* 1998; 86(2):101-13.

413. Nylander, G. Gastric evacuation and propulsive intestinal motility following resection of the small intestine in the rat. *Acta Chir Scand* 1967; 133:131-8.
414. Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut* 1998; 43(6):763-9.
415. Cortot A, Fleming CR, Malagelada JR. Improved nutrient absorption after cimetidine in short-bowel syndrome with gastric hypersecretion. *N Engl J Med* 1979; 300(2):79-80.
416. Nightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, Lennard-Jones JE. Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5(4):405-12.
417. Rockwell GF, Campfield T, Nelson BC, Uden PC. Oxalogenesis in parenteral nutrition solution components. *Nutrition* 1999; 14(11-12):836-9.
418. Bongaerts G, Tolboom J, Naber T, Bakkeren J, Severijnen R, Willems H. D-lactic acidemia and aciduria in pediatric and adult patients with short-bowel syndrome. *Clin Chem* 1995; 41(1):107-10.
419. Uchida H, Yamamoto H, Kisaki Y, Fujino J, Ishimaru Y, Ikeda H. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg* 2004; 39(4): 634-6.
420. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis: a review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(2):73-82.
421. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in short bowel syndrome: reassessing old limits. *J Pediatr Surg* 1993; 28(8):1069-71.421
422. Spencer AU, Neaga A, West B, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg* 2005; 242(3):403-9.
423. Touloukian RJ, Smith GJW. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6):720-3.

424. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1986; 31(7):718-23.
425. Horslen S. Isolated liver transplantation in short gut patients gut adaptation missed oportunities. IXth International Small Bowel Transplantation Symposium. Brussels, June 30 - July 2, 2005.
426. Sukhotnik I, Lerner A, Sabo E, et al. Effects of enteral arginine supplementation on the structural intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2003; 48(7):1346-1351.
427. Niv Y, Charash B, Sperber AD, Oren M. Effect of octreotide on gastrostomy, duodenostomy, and cholecystostomy effluents: a physiologic study of fluid and electrolyte balance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11):2107-11.
428. Thakur A, Chiu C, Quiros-Tejeira RE. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome in infants with abdominal wall defects. *Am Surg* 2002; 68(1):75-9.
429. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(3): 217-22.
430. UNOS (United Network for Organ Sahrng). Organ Procurement and Transplantation Network. <http://www.optn.org/data/>.
431. Muiesan P, Dhawan A, Novelli M, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton ND. Isolated liver transplant and sequential small bowel transplantation for intestinal failure and related liver disease in children. *Transplantation* 2000; 69(11):2323-6.
432. Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS, et al. Isolated intestinal transplantation: proof of clinical efficacy. *Transplantation* 2003; 76(4):636-40.
433. Sudan D, Horslen S, Botha J, et al. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: The perception of pediatric recipients and their parents. *Am J Transplant* 2004; 4(3):407-13.
434. Encinas JL, Luis A, Ávila LF, al. Nutritional status after intestinal transplantation in children. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16(6):403-6.

435. Rovera GM, DiMartini A, Schoen RE, Rakela J, Abu-Elmagd K, Graham TO. Quality of life of patients after intestinal transplantation. *Transplantation* 1998; 66(9):1141-5.
436. Bucuvalas J, Britto M, Krug S, et al. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a single-center study. *Liver Transpl* 2003; 9(1):62-71.
437. Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004; 31(1):157-67.
438. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111(3):529-34.
439. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115(1):1-4.
440. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28(3):221-33.
441. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147(2):192-6.
442. Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14(3):191-8.
443. Salihu HM, Emusu D, Aliyu ZY, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Mode of delivery and neonatal survival of infants with isolated gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):678-83.
444. Salomon LJ, Mahieu-Caputo D, Jouvet P, et al. Fetal home monitoring for the prenatal management of gastroschisis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(11):1061-4.
445. Wharton B. Protein energy malnutrition: problems and priorities. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 374:5-14.

446. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U. Curvas y Tablas de Crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Ed. Elkar.mccgraphics.
447. De Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32:260.

IX. ANEXO

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxi-ribonucleico
AE:	Adaptación Estructural
AF:	Adaptación Funcional
AGCC:	Ácidos Grasos de Cadena Corta
AI:	Adaptación Intestinal
AMS:	Arteria Mesentérica Superior
ARN:	Ácido ribonucleico
CMV:	Citomegalovirus
CVC:	Catéter Venoso Central
ECN:	Enterocolitis Necrotizante
EGF:	Factor de Crecimiento Epidérmico
EH:	Enfermedad de Hirschsprung
EICH:	Enfermedad Injerto Contra Huésped
EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
EIMV:	Enfermedad de inclusión de microvellosidades
FDA:	Administración de Alimentación y Fármacos Americana
FA:	Fosfatasa alcalina
FI:	Fracaso Intestinal
FIP:	Fracaso Intestinal Permanente
GGT:	Gammaglutamil Transpeptidasa
GH:	Hormona de crecimiento
Glu:	Glutamina
GLP-2:	Glucagon-like peptide 2
HC:	Hidratos de Carbono
IGF:	Factores de Crecimiento like-insulina
IMC:	Índice de Masa Corporal
INR:	Ratio Internacional Normalizada
ICP:	Ictericia Colestásica Precoz
ID:	Intestino Delgado
LCT:	Triglicéridos de Cadena Larga

MC:	Malformaciones Congénitas
MCT:	Triglicéridos de Cadena Media
MEDICARE:	Programa nacional de Seguro Médico de EEUU
NADYA:	Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria
NE:	Nutrición Enteral
NEDC:	Nutrición Enteral a Débito Continuo
NP:	Nutrición Parenteral
NPD:	Nutrición Parenteral Domiciliaria
NPT:	Nutrición Parenteral Total
PCR:	Reacción en Cadena de la Polimerasa
POCI:	Síndrome de Pseudoobstrucción Idiopática Crónica Intestinal
rhGH:	Hormona de crecimiento recombinante humana
RITI	Registro Internacional de Trasplantes de Intestino
SCB:	Sobrecrecimiento bacteriano
SIC:	Síndrome de Intestino Corto
STEP:	Serial Transverse Enteroplasty o Enteroplastia Seriada Transversa
Sv.:	Supervivencia
THI:	Trasplante Hepato-Intestinal
TI:	Trasplante Intestinal
TIA:	Trasplante Intestinal Aislado
TLB:	Traslocación bacteriana
TLP:	Trastornos Linfoproliferativos Postrasplante
TMV:	Trasplante Multivisceral
TNF- α :	Factor de Necrosis Tumoral α
UNOS:	United Network for Organ Sharing
URI:	Unidades de Rehabilitación Intestinal
VEB:	Virus Epstein Barr
VIC:	Válvula Ileocecal

2. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Funciones del tracto gastrointestinal

Tabla 2. Consecuencias fisiopatológicas en el SIC

Tabla 3. Etiología del SIC en la edad pediátrica

Tabla 4. Etiología de SIC en la edad pediátrica. Estadística mundial

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en el SIC

Tabla 6. Equipo de las Unidades de Rehabilitación Intestinal (URI)

Tabla 7. Propuesta de criterios de referencia a las URI en España

Tabla 8. Dosis de micronutrientes requeridas en pacientes con SIC

Tabla 9. Recomendaciones dietéticas en el SIC

Tabla 10. Tratamiento dietético en el SIC

Tabla 11. Estudios sobre la suplementación con glutamina \pm GH en el SIC

Tabla 12. Estudios sobre la suplementación con GH en el SIC

Tabla 13. Estudios sobre la suplementación con GLP-2 en el SIC

Tabla 14. Factores de crecimiento implicados en el proceso de AI en el SIC

Tabla 15. Tratamiento médico en el SIC

Tabla 16. Técnicas quirúrgicas de Reconstrucción autóloga del intestino

Tabla 17. Indicaciones del Trasplante intestinal

Tabla 18. Criterios histológicos de rechazo celular agudo en el injerto intestinal

Tabla 19. Factores etiológicos de la enfermedad hepática asociada al FI

Tabla 20. Prevención y tratamiento de la disfunción hepática asociada al FI

Tabla 21. Factores asociados a mal pronóstico en el SIC

Tabla 22. Factores pronósticos en el SIC

Tabla 23. Factores que interfieren con la Adaptación Intestinal

Tabla 24. Registro Internacional de Trasplante Intestinal (año 2005)

Tabla 25. Supervivencia tras el TI (Registros Internacionales)

Tabla 26. Supervivencia tras el TI (Series Nacionales)

Tabla 27. Etiología del SIC

Tabla 28. Tipo de cirugía en el SIC

Tabla 29. Longitud de intestino delgado residual y resección de colon

Tabla 30. Longitud de intestino delgado residual y resección de la válvula ileocecal

Tabla 31. Procedimientos realizados para la corrección de cuadros obstructivos intestinales

Tabla 32. Indicaciones del trasplante en niños con SIC

Tabla 33. Indicaciones secundarias del trasplante en pacientes con hepatopatía

Tabla 34. Indicaciones secundarias del trasplante en pacientes con I. ultracorto

Tabla 35. Etiología del SIC en pacientes transplantados

Tabla 36. Evolución valores antropométricos en pacientes con SIC

Tabla 37. Evolución serie roja hematológica

Tabla 38. Evolución parámetros de colestasis hepática

Tabla 39. Evolución parámetros de la coagulación

Tabla 40. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (I)

Tabla 41. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (II)

Tabla 42. Evolución parámetros analíticos en los pacientes con SIC (III)

Tabla 43. Patrón histológico en la primera biopsia hepática

Tabla 44. Patrón histológico en la segunda y tercera biopsia hepática

Tabla 45. Procedimientos realizados en pacientes que alcanzan la AI

Tabla 46. Fracaso intestinal en pacientes con SIC

Tabla 47. Evolución clínica en pacientes con SIC

- Tabla 48. Etiología del SIC y evolución clínica
- Tabla 49. Evolución a la AI tras el trasplante intestinal
- Tabla 50. Causas de fallecimiento en pacientes con SIC
- Tabla 51. Peso al nacimiento: diferencias entre etiologías (Post Hoc Test)
- Tabla 52. Etiología del SIC: variables cuantitativas
- Tabla 53. Etiología del SIC: variables cualitativas
- Tabla 54. Longitud intestino residual: variables cuantitativas
- Tabla 55. Longitud intestino residual: variables cualitativas
- Tabla 56. I. extremo vs. I. corto (Riesgo Relativo)
- Tabla 57. Longitud intestino residual: variables cualitativas
- Tabla 58. Trasplante intestinal: variables cuantitativas
- Tabla 59. Trasplante intestinal: variables cualitativas
- Tabla 60. Realización de Trasplante: asociación estadística (Riesgo Relativo)
- Tabla 61. Hepatopatía en pacientes con SIC: variables cuantitativas
- Tabla 62. Hepatopatía en pacientes con SIC: variables cualitativas
- Tabla 63. Hepatopatía y SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)
- Tabla 64. Adaptación intestinal: variables cuantitativas
- Tabla 65. Válvula ileocecal preservada y evolución del paciente con SIC
- Tabla 66. Válvula ileocecal ausente y evolución del paciente con SIC
- Tabla 67. Adaptación intestinal: variables cualitativas
- Tabla 68. Adaptación Intestinal en pacientes con SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)
- Tabla 69. Supervivencia del paciente con SIC: variables cuantitativas
- Tabla 70. Supervivencia del paciente con SIC: variables cualitativas

Tabla 71. Supervivencia del paciente con SIC: asociación estadística (Riesgo Relativo)

Tabla 72. Modalidad de trasplante: supervivencia

Tabla 73. Modalidad de trasplante: Post Hoc Test

Tabla 74. Tasa de supervivencia según la longitud de intestino residual

Tabla 75. Tasa de supervivencia según la modalidad de trasplante

Tabla 76. Supervivencia según la modalidad de trasplante

Tabla 77. Comparativa Etiología de SIC a nivel mundial vs presente estudio

Tabla 78. Modalidad de Trasplante Intestinal pediátrico: RITI vs. H. Infantil La Paz

Tabla 79. Factores asociados a la Adaptación Intestinal en pacientes con SIC

Tabla 80. Factores asociados a mayor supervivencia en pacientes con SIC

Tabla 81. Supervivencia tras el Trasplante intestinal en pacientes con SIC

3. INDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Etiología del SIC en la edad pediátrica
- Gráfico 2. Cronología en el diagnóstico de pacientes con SIC
- Gráfico 3. Etiología del SIC
- Gráfico 4. Prevalencia grupos de SIC
- Gráfico 5. Intestino delgado residual
- Gráfico 6. Resección de la válvula ileocecal
- Gráfico 7. Edad de inicio de la NPD
- Gráfico 8. Duración de la NP en pacientes con SIC
- Gráfico 9. Horas libres de NP en pacientes con NP ciclada
- Gráfico 10. Cronología de la Nutrición Enteral
- Gráfico 11. Nutrición del paciente con SIC en el primer mes postoperatorio
- Gráfico 12. Nutrición del paciente con SIC en el periodo postoperatorio
- Gráfico 13. Modalidad de trasplante requerida en candidatos a TI
- Gráfico 14. Modalidad de trasplante realizada en pacientes con SIC
- Gráfico 15. Cronología de los trasplantes intestinales
- Gráfico 16. Injertos intestinales realizados en pacientes con SIC
- Gráfico 17. Evolución valores antropométricos en pacientes con SIC
- Gráfico 18. Evolución parámetros hepáticos de daño tisular
- Gráfico 19. Evolución clínica en pacientes con SIC
- Gráfico 20. Tiempo hasta la Adaptación Intestinal
- Gráfico 21. Supervivencia anual de los pacientes con SIC tras la primera intervención quirúrgica

4. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del primer trasplante de intestino y colon realizado por Lillehei

Figura 2. Microscopia electrónica en biopsia yeyunal: inclusiones intracitoplasmáticas de microvellosidades

Figura 3. Estadios nutricionales en el SIC

Figura 4. Nutrientes favorecedores de la Adaptación Intestinal

Figura 5. Procedimiento de Bianchi

Figura 6. Técnica de enteroplastia seriada transversa (STEP)

Figura 7. Progresión histológica de la hepatopatía asociada al Fracaso Intestinal

Figura 8. Distribución de los enfermos con SIC por Comunidades Autónomas

Figura 9. Supervivencia de los pacientes con SIC según la etiología

Figura 10. Supervivencia de los pacientes con SIC según el segmento intestinal residual

Figura 11. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación al trasplante intestinal

Figura 12. Supervivencia de los pacientes con SIC según la modalidad de trasplante

Figura 13. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación a la hepatopatía

Figura 14. Supervivencia de los pacientes con SIC en relación a la Adaptación Intestinal